

Etude des éléments du pronostic du Cancer invasif du col utérin dit " opérable "

A propos de 529 cas soumis à la chirurgie radicale
après radium - thérapie et suivis 5 ans ou plus

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 29 juin 1966

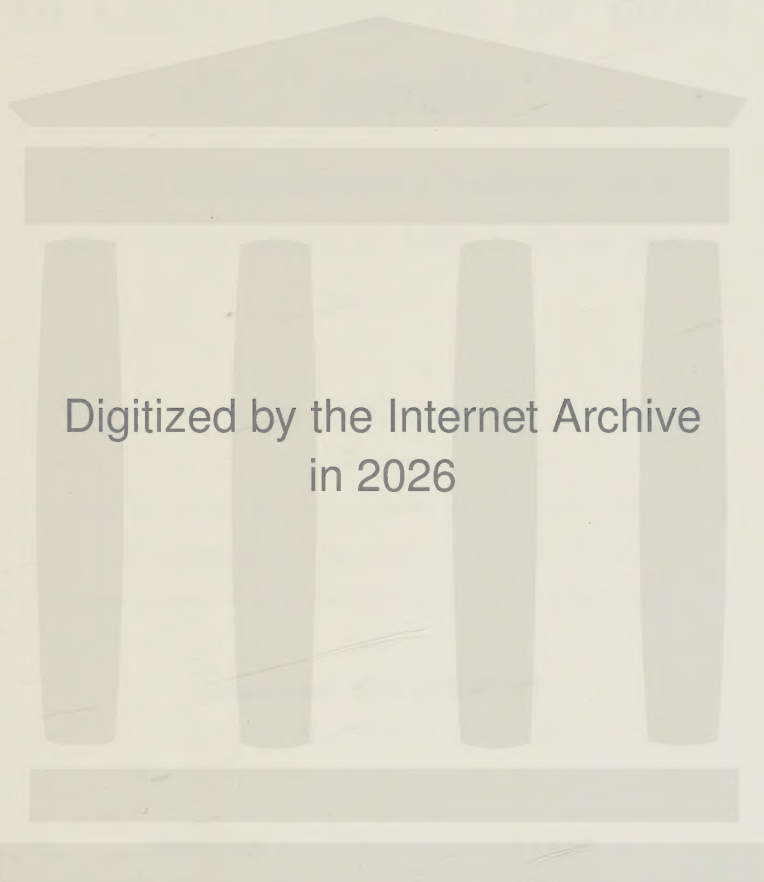
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel DARGENT

né le 26 Mai 1937, à Lyon (VI^e)

Statistique du Centre Léon Bérard - Lyon



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552623_0045

Etude des éléments du pronostic du Cancer invasif du col utérin dit " opérable "

A propos de 529 cas soumis à la chirurgie radicale
après radium-thérapie et suivis 5 ans ou plus

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 29 Juin 1966

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Daniel DARGENT

né le 26 Mai 1937, à Lyon (VI^e)

Statistique du Centre Léon Bérard - Lyon

IMPRIMERIE J. DANNENMULLER
SAINT-JORIOZ-LAC-D'ANNECY

1966



A MA FEMME

A MES PARENTS

Nous participons à l'admiration générale qu'ils suscitent autour d'eux, mais la reconnaissance et l'affection prennent, dans notre cœur, le pas sur les autres sentiments.

A MES FRERES ET SŒUR

Malgré leur sens de l'humour peu compatible avec l'extériorisation publique des sentiments qu'ils me permettent de leur dire ici mon estime et mon attachement.

A MES FILS

Quand ils seront en âge de lire ce livre il sera complètement oublié et périmé.

Qu'eux au moins ne déçoivent pas mes espoirs !

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PATRON ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Docteur J. MATHIEU

Professeur de Clinique gynécologique à la Faculté

Chirurgien des Hôpitaux

C'est dans son service de l'Antiquaille que nous avons pris comme jeune «hypo» notre premier contact avec la chirurgie. Nous avons ensuite été son externe puis son interne et nous avons pu, tout à loisir, admirer son extraordinaire volonté et sa légendaire puissance de travail ainsi que la rigueur de sa pensée et la droiture de son caractère.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter de présider notre jury et nous l'en remercions très sincèrement. La perspective de devenir son assistant nous comble de reconnaissance et de joie et nous saisissons l'occasion de le lui dire ici publiquement.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Docteur M. LATARJET

Professeur d'Anatomie à la Faculté

Chirurgien des Hôpitaux

Les circonstances ne nous ont pas permis d'être son interne mais il nous a fait le grand honneur de nous accepter parmi ses collaborateurs au laboratoire d'Anatomie et nous avons pu pendant trois ans apprécier l'ardeur et la clarté de son esprit qu'il met au service de la noble mission de l'enseignement.

Nous espérons que ce travail, assez loin de ses préoccupations quotidiennes, ne le décevra pas trop et l'assurons de notre profonde gratitude.

Monsieur le Docteur J. PAPILLON

Professeur d'Electro-radiologie à la Faculté

Electro-radiologiste des Hôpitaux

Il est, parmi nos juges, le représentant de cette maison dans le renom de laquelle sa part personnelle est considérable. Il nous a toujours séduit par l'élégance de son attitude tant vis-à-vis des malades que vis-à-vis de ses collaborateurs et élèves et nous regrettons vivement de n'avoir pas pu profiter davantage de son enseignement.

Nous espérons qu'il sera indulgent pour les élucubrations d'un jeune chirurgien sur les problèmes complexes de la radio-sensibilité des tumeurs du col et nous le remercions chaleureusement d'avoir accepté de nous juger.

Monsieur le Docteur P. MAGNIN

Gynécologue accoucheur des Hôpitaux

Professeur Agrégé à la Faculté

Nous lui devons beaucoup plus que le mince vernis obstétrical de notre formation. Il a toujours été pour nous un soutien sans défaillance dans toutes les circonstances familiales et professionnelles de notre existence. Nous avons toujours été très impressionnés par l'étendue de ses connaissances et l'infinie curiosité de son esprit, mises au service de cette science grande et belle qu'il nous a appris à aimer.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Docteur G. GUILLEMIN

Chirurgien des Hôpitaux

Professeur Agrégé à la Faculté

Nous avons eu la chance de pouvoir terminer notre internat dans son service. Nous avons, comme tous ceux qui l'ont cotoyé, été édifiés par ses prodigieuses qualités d'opérateur mais nous retiendrons surtout à jamais la leçon d'humanité qu'il donne chaque jour au chevet du malade.

C'est lui qui, avec notre père, a mis au point la méthode thérapeutique dont ce travail confirme la valeur avec un recul de 20 ans. Nous espérons ne pas trop le décevoir et nous le remercions très vivement d'avoir accepté de nous juger.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Pr M. GUILLEMINET

Pr P. WERTHEIMER

Pr P. SANTY

Pr J. MATHIEU

Pr Ag. M. PLAUCHU

Pr R. FROMENT

INTERNAT

Pr Ag. P. MAGNIN

Pr J. MARION

Pr Ag. M. JAUBERT DE BEAUJEU

Pr M. DARGENT

Pr Ag. M. MAYER

Pr E. POLLOSSON

Dr Y. ROCHET

Pr J. CREYSSEL

Pr Ag. G. DE MOURGUES

Pr Ag. J. SCHNEPP

Pr J. PERRIN

Pr Ag. G. GUILLEMIN

MEDAILLE D'OR

Pr J. MATHIEU

Dr J. MOUSSELON

Pr Ag. P. MAGNIN

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

LABORATOIRE D'ANATOMIE

Pr M. LATARJET

Pr Ag. P. E. DUROUX

Pr Ag. A. BOUCHET

Pr Ag. G. BRAILLON

AUX PRATICIENS DE LA CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE DE LA FACULTE

Les qualités des médecins qui travaillent au pavillon L dans les multiples disciplines que comporte la gynécologie ne sont pas étrangères au choix que nous avons fait de cette spécialité. Nous sommes très heureux de pouvoir bientôt travailler dans cette maison où nous avons, au cours de deux semestres d'inter-nat, lié de solides amitiés.

AUX PRATICIENS DU CENTRE ANTI-CANCEREUX DE LYON

Cet ouvrage se voudrait un hommage à leur esprit d'équipe. Les résultats exposés ici sont ceux de leur travail quotidien. Leur analyse en a été grandement facilitée par la mise à jour très attentive des observations cliniques à laquelle ils s'astreignent. Qu'ils soient chaleureusement remerciés.

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Pr Ag. H. MANSOURI et Dr R. COSSON

Pr Ag. D. HOLLARD et Dr J. JUVANON

A NOS CONFERENCIERS DE CHIRURGICAT

Dr H. VIARD

Dr P. REBOUILLAT

AUX CHIRURGIENS ET AUX MÉDECINS SPÉCIALISTES QUE NOUS
AVONS REMPLACÉ et auprès desquels nous avons appris une partie de notre
métier qui n'est pas la moins importante.

Dr J. DAVID, Gynécologue-Accoucheur de l'Hôpital de St-Julien-en-Genevois

Dr V. PALLUEL et Dr B. MIGUET, Chirurgiens de l'Hôpital de
St-Julien-en-Genevois

Dr L. BEYSSAC et Dr M. MEUNIER, Chirurgiens de l'Hôpital d'Autun.

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT

A TOUS NOS AMIS

A JACQUES DANNENMULLER

Nous lui devons beaucoup plus que la présentation typographique de cet ouvrage qui est le fruit de sa générosité et de sa compétence. Qu'il soit assuré de notre filiale reconnaissance et de notre grande estime.

Qu'il nous soit aussi permis de remercier pour leur dévouement ses collaborateurs et le personnel de l'imprimerie qu'il dirige qui ont pris très à cœur la réalisation pratique de ce travail.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.-F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN -
GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET -
FOLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY.

PROFESSEURS

MM.	
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREYON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie
CREYSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique

DARGENT
 GUICHARD
 GIRARD Paul
 LATARJET
 PEYCELON
 GIRARD Marcel
 VACHON
 GALY
 PAPILLON
 JEUNE
 GONIN
 MONNET
 BANSILLON
 CHATONNET
 GUINET
 TRILLAT
 FREIDEL
 MARION Joseph
 DORCHE
 DUMONT Louis
 PERROT
 CIER J.-F.
 PERRIN J.
 MICHAUD Pierre
 MATHIEU
 FAUCON
 BERTOYE
 VIGNON
 CIER André
 VINCENT D.
 X.....
 X.....
 X.....

Clinique carcinologique
 Anatomie pathologique
 Pathologie générale et expérimentale
 Anatomie
 Clinique chirurgicale B
 Clinique médicale D
 Pathologie médicale
 Phisio-pathologie des voies respiratoires.
 Radiologie
 Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
 Thérapeutique
 Clinique médicale infantile B
 Physiologie et pathologie obstétricales
 Physiologie B
 Clinique endocrinologique
 Clinique de chirurgie orthopédique
 Clinique stomatologique
 Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
 Matière médicale et législation pharmaceutique
 Histologie et embryologie
 Chimie
 Physiologie A
 Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
 Clinique de chirurgie cardiaque
 Clinique gynécologique
 Biologie médicale et pharmacodynamie
 Clinique des maladies infectieuses
 Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
 Pharmacodynamie
 Biochimie appliquée
 Chimie biologique et médicale
 Bactériologie
 Pathologie chirurgicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.
 BERGER
 MANSUY
 COLLET
 LACROIX
 LIARAS
 LECUIRE
 REVOL
 GOINARD
 PONT Maurice
 TRAEGER

Physique nucléaire appliquée à la médecine
 Neuro-chirurgie
 Chimie générale et pharmaceutique
 Hygiène et climatologie
 Clinique chirurgicale propédeutique
 Neuro-chirurgie
 Hématologie
 Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérim.
 Médecine générale
 Pathologie métabolique et rénale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.
 ROMAN
 FEROLDI
 MORET
 ODDOUX
 de SOLLIERS
 DESPIERRES
 GARIN
 TOLOT
 THIVOLET

Parasitologie
 Anatomie pathologique
 Physique biologique
 Botanique et cryptogamie
 Chimie analytique
 Médecine générale
 Parasitologie
 Médecine du Travail
 Hygiène

MAITRES DE CONFÉRENCES AGREGÉS TITULAIRES

MM.	
CREYSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiâtrie.
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiâtrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANÇOIS	Pédiâtrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiâtrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiâtrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiâtrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	
MALLEIN	Chimie analytique
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM.	
FAYRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLON	Physique

AGRÈGES EN EXERCICE

MM.	
MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiâtrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSÉ	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOËL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

Examineurs de la Thèse :

— Président : M. le Professeur MATHIEU

— Assesseurs : MM. LATARGET

PAPILLON

MAGNIN

GUILLEMIN

INTRODUCTION

Choisir en 1966 de consacrer une thèse à l'étude du pronostic du cancer invasif du col utérin peut paraître assez vain à plusieurs points de vue.

L'étude du pronostic d'une maladie peut paraître, a priori, d'un intérêt purement spéculatif. En fait on verra que nous ne nous sommes pas placé dans la perspective uniquement descriptive et le titre aurait mieux convenu «d'Etude des éléments permettant d'orienter la thérapeutique» que celui d' «Etude des éléments du pronostic».

Le traitement du cancer du col utérin semble aujourd'hui parvenu à un degré d'efficacité difficilement perfectible. En fait il n'est qu'à feuilleter la dernière édition du rapport Heyman pour constater qu'il y a pratiquement autant de modes de traitement que d'instituts et qu'il persiste un nombre appréciable d'échecs (du reste assez voisin d'un centre à l'autre). C'est bien la preuve que la combinaison thérapeutique optimum reste encore à découvrir.

Enfin et surtout on peut penser que le cancer invasif du col utérin est une affection destinée à disparaître. En effet, dans les états américains où la déclaration en est obligatoire on a observé que, si au cours des 15 dernières années la fréquence globale du cancer cervico-utérin était restée stationnaire ou avait même légèrement progressé, celle des formes invasives avait, par contre, nettement diminué en même temps qu'augmentait celle des formes pré-invasives. Il faut voir là les résultats d'une politique de dépistage de grande envergure bénéficiant à la fois de moyens financiers accordés sans parcimonie et de l'éducation très poussée des médecins et du public. Dans notre pays, malgré les efforts concertés des gynécologues et des cancérologues, l'organisation de dépistage en est encore à la phase embryonnaire et nous craignons fort que les praticiens de notre génération aient encore bon nombre de cancers invasifs à traiter.

PLAN DE L'OUVRAGE

Chapitre 1 : Traitement du cancer du col au Centre Anti-Cancéreux de Lyon

Chapitre 2 : Matériel et Méthode d'étude

Chapitre 3 : Résultats du traitement

Chapitre 4 : Enumération des éléments du pronostic

Chapitre 5 : Pronostic en fonction de l'extension locale

Chapitre 6 : Pronostic en fonction de la radio-sensibilité

Chapitre 7 : Pronostic en fonction de la lymphophilie

Chapitre 8 : Corrélation entre les trois éléments cardinaux du pronostic

Chapitre 9 : Valeur pronostique de quelques éléments accessoires.

Conclusions

CHAPITRE I

TRAITEMENT DU CANCER DU COL AU CENTRE ANTICANCÉREUX DE LYON

Très tôt lancée sur la voie de la chirurgie radicale, l'école lyonnaise est restée très interventionniste au cours des différents âges de l'histoire du traitement du cancer du col. Elle le demeure aujourd'hui en préconisant comme traitement de choix l'association radiumthérapie et lymphadénectomie.

Le 21 novembre 1904, Auguste POLLOSSON rentrant de Vienne où il a vu opérer WERTHEIM fait sa première «hystérectomie avec évidemment pelvien». Grâce à sa ténacité et son audace, il pourra en 1908 (16,17) faire état d'une série d'une exceptionnelle importance numérique puisqu'elle dépasse de très loin avec ses 211 cas toutes celles publiées en France (y compris celle de Jean-Louis FAURE) et d'une rare qualité puisque la mortalité opératoire n'y est que de 14 % pour les cancers primitifs du col, chiffre d'autant plus remarquable qu'il s'agit souvent de formes très évoluées (l'opération radicale n'est refusée avant l'intervention ou abandonnée en cours d'intervention que dans 24 % des cas !).

Henri ALBERTIN (1,2) dans son service de la Charité et Paul-Emile GOUILLOUD (13) à l'hôpital St Joseph suivent immédiatement les traces de POLLOSSON et décrivent leurs propres techniques d'hystérectomie élargie, qui perfectionnent les modalités de dissection de l'uretère et de section du vagin.

A partir de 1914, la radiumthérapie fait son entrée dans les services de Léon BERARD et d'ALBERTIN qui ne semble pas fâchés d'abandonner au nouveau mode de traitement les formes évoluées pensant que «l'opération de WERTHEIM trop élargie abrège sûrement les jours du chirurgien sans prolonger de beaucoup ceux des malades». Cependant malgré les efforts de François CONDAMIN (8) qui présente en 1919 600 cas de cancer traités par la

radiumthérapie, malgré les communications à la société de chirurgie de Lyon d'Antoine LACASSAGNE (15) le 27 janvier 1921 et de Claude REGAUD (18) le 4 juin 1931, la tendance générale reste très chirurgicale pour les formes opérables. ALBERTIN (3 à 5), GUILLOUD (14) et Eugène VILLARD (20,21) — successeur de POLLOSSON à la clinique gynécologique — restent fidèles à l'hystérectomie élargie dont ils abaissent sensiblement la mortalité opératoire et obtiennent de très bons résultats éloignés grâce à une meilleure sélection des cas.

Cependant, dès 1919, Paul SANTY (6, 7 et 19) pratique dans le service de BERARD les premières hystérectomies après curiethérapie. Les avantages carcinologiques de la méthode et la sécurité opératoire qu'elle procure à condition de respecter un délai correct et de ne pas céder à la tentation d'opérer des formes initialement inextirpables entraînent bientôt la conviction des chirurgiens lyonnais qui, malgré la vogue croissante de la physiothérapie pure, lui resteront fidèles dans le traitement des formes à extension locale limitée.

A partir de 1930, les communications successives de LEVEUF et GODARD mettant l'accent sur la précocité et la fréquence de l'envahissement ganglionnaire donnent une orientation nouvelle au traitement du cancer du col qui entre dans l'ère de la lymphadénectomie. La multitude des techniques proposées à travers le monde à partir de cette date rend compte de l'importance de cette nouvelle vague chirurgicale à laquelle l'école lyonnaise devait apporter sa contribution avec la description en 1950 par Marcel DARGENT et Georges GUILLEMIN (9) d'une technique se distinguant essentiellement de celles décrites jusqu'alors par l'étendue de la dissection ganglionnaire que permet la résection du nerf présacré qu'elle comporte.

De même l'infinie variété des tactiques proposées qui combinent les rayons (γ et X), la lymphadénectomie (intra ou extra péritonéale) et l'hystérectomie (simple ou élargie) suggère l'importance de l'effort entrepris pour obtenir les meilleurs résultats carcinologiques avec le moindre risque vital et fonctionnel. La formule imaginée en 1946 par DARGENT et GUILLEMIN tient compte de ces deux préoccupations qui comportent : curiethérapie endocavitaire suivie 6 à 8 semaines plus tard d'une lymphadénectomie, complétée par une colpohystérectomie sans excision des paramètres dont la dissection après irradiation est jugée souvent dangereuse et parfois inutile.

TRAITEMENT ACTUEL

La combinaison radiumthérapie-lymphadenectomie est devenue progressivement depuis 1946 la méthode de choix dans le traitement des cancers invasifs à extension locale limitée (stades I et II et certains stades III de la classification internationale) qui seuls nous préoccupent.

I) *La curie-thérapie* est faite en deux temps selon la méthode dite «de Paris». Chaque application est réalisée avec 3 tubes de 13,3 mg de radium avec filtration de 1 mm de platine. Pour le premier temps, vaginal, les 3 tubes sont disposés dans les bouchons de liège d'un colpostat : les bouchons situés aux deux extrémités du ressort métallique se logent suivant un axe antéro-postérieur dans les culs de sac latéraux, le troisième bouchon est placé selon le même axe entre les deux premiers, en regard du col.

Pour le deuxième temps, utérin, les 3 tubes sont placés dans une sonde en gomme de 7 cms et installés après dilatation instrumentale sous anesthésie générale, dans la cavité cervico-corporéale. Pour chaque application le dispositif est maintenu par un méchage vaginal serré après saupoudrage avec un sulfamide cristallisé. Des radiographies de contrôle de face et de profil sont pratiquées systématiquement. Les deux temps, séparés par un intervalle de 2 jours, durent l'un et l'autre 4 jours. La dose totale distribuée est donc d'environ 8000 mg-e-h ou 57,6 MCD. Le point A reçoit environ 1500 r/γ, le point B 7000 r/γ et le point C 2000 r/γ.

II) *L'intervention* est pratiquée après un délai de 6 à 8 semaines selon la technique décrite en 1950. Menée par laparotomie médiane sous ombilicale, elle est commencée du côté droit :

- 1) incision du péritoine pelvien entre le ligament lombo-ovarien et le ligament rond sectionné, complétée par 2 incisions de décharge, l'une antérieure le long du bord interne du ligament rond, l'autre postérieure entre le ligament lombo ovarien et l'uretère;

- 2) dissection descendante des chaînes ganglionnaires latéro artérielles commençant en haut sur le flanc droit de la bifurcation aortique en avant de l'origine

de la veine cave inférieure et se terminant en bas dans la graisse diffluite de l'espace rétro crural;

3) dissection ascendante de la chaîne iliaque externe latéro veineuse se terminant en haut dans la bifurcation iliaque;

4) section de la lame présacrée au promontoire et curage des ganglions de la concavité sacrée et de l'échancrure sciatique (ganglions hypogastriques et chaîne iliaque primitive sous veineuse);

5) après section de la branche gauche du présacré décroisement de la lame celluloso-nerveuse postérieure et de l'uretère ramenant à la bifurcation iliaque (*figures n° 1 et n° 2*);

6) à partir de la bifurcation iliaque dissection de la chaîne iliaque externe sous veineuse (qui comporte le ganglion principal de l'utérus).

Ainsi se trouve réalisée en monobloc l'excision de toutes les chaînes ilio-pelviennes telles que les décrivent CUNEO et MARCILLE. Les mêmes temps sont répétés du côté gauche et l'opération est terminée par une *colpohystérectomie* : les pédicules utérins sont liés au ras du col, le vagin est sectionné à la jonction 1/3 supérieur, 1/3 moyen après décollement de la vessie, section des ligaments utéro sacrés et ligature des vaisseaux sous urétéraux. Une mèche de gaze est mise en place de chaque côté dans les espaces disséqués et extériorisée par le vagin. On péritonise par suture colo-vésicale.

Ce schéma thérapeutique appliqué de principe à toutes les formes opérables est susceptible de modifications. Certaines conditions locales ou générales peuvent en effet imposer l'adjonction de thérapeutiques complémentaires ou, à l'inverse, l'abandon total ou partiel de l'un ou de l'autre des éléments du schéma.

III) *Thérapeutiques complémentaires.*

1) *La radiothérapie* pénétrante est utilisée à titre pré-opératoire comme complément de la curie-thérapie lorsqu'il y a infiltration importante des paramètres et à titre post-opératoire lorsque l'examen histologique des ganglions a révélé leur envahissement métastatique, et ce, même si l'exérèse a été complète. On utilise généralement l'appareillage à 220 KV (filtration 1 mm de Cu - distance foyer-peau : 60 cms) et on donne en moyenne une dose totale de 6 à 8000 r/peau par 2 champs pelviens antérieurs et 2 champs pelviens postérieurs de 8 cms sur 15. Les champs sont, si possible, distants de 5 cms de la ligne médiane et l'obliquité du rayon principal est faible de façon à obtenir une irradiation maximum

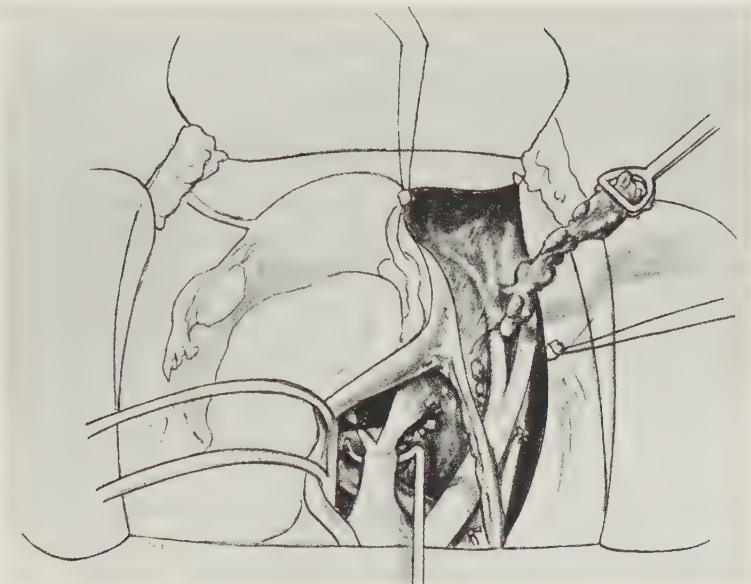


FIGURE N° 1 : Section de la lame présacrée au promontoire.

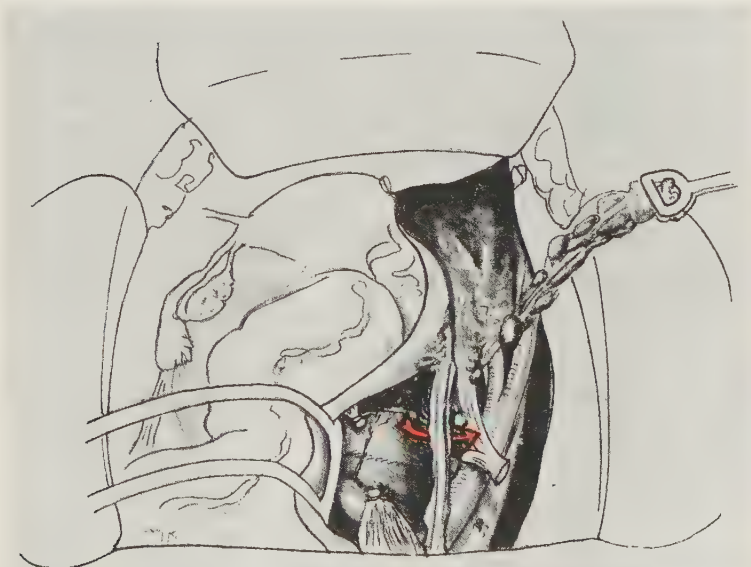


FIGURE N° 2 : Après section de la branche gauche du présacré «décroisement» de la lame cellulonerveuse postérieure et de l'uretère.

des parois pelviennes et des paramètres et à respecter la zone médiane déjà irradiée.

2) *L'opération de WERTHEIM* est pratiquée chaque fois qu'il y a un doute sur la stérilisation des paramètres c'est-à-dire lorsqu'ils demeurent indurés ou lorsque la curie-thérapie a été insuffisante. Les différents temps de l'opération sont ici les mêmes que dans la description classique. Ils commencent avec la ligature de l'artère utérine à son origine qui est pratiquée après la dissection des ganglions obturateurs.

3) *La dissection du vagin par voie périnéale* est indiquée à titre de premier temps de l'intervention toutes les fois qu'il y a envahissement ou greffe au niveau du fourreau vaginal.

IV) *Modifications du schéma thérapeutique de base.*

1) La curie-thérapie doit être modifiée,

— dans certaines conditions locales : le dome vaginal lorsqu'il est atrésié ou envahi ne peut contenir entier le dispositif utilisé pour le premier temps. On utilisera ici une quantité moindre de radium pendant un temps plus long. La cavité utérine peut être absente (cancers sur moignons d'hystérectomie subtotale) ou introuvable (orifice cervical masqué par les bourgeons tumoraux. Fausses routes). Force est bien alors d'abandonner le deuxième temps;

— dans certaines conditions générales : les diverses complications de la curie-thérapie peuvent obliger à sérier ou à interrompre les applications. Il est alors indiqué d'avancer la date de l'intervention.

2) La curie-thérapie doit être abandonnée,

— dans certaines conditions locales où elle est impossible (atrésie sénile du vagin). Elle est alors remplacée par la radiothérapie pénétrante;

— dans certaines conditions générales où elle est dangereuse (infection utérine ou péri-utérine associée ou antécédente, irradiation antérieure : récidives locales après curie-thérapie simple). On aura recours alors à la chirurgie d'emblée en complétant bien sur la lymphadénectomie par un WERTHEIM et non par une colpo-hystérectomie simple.

3) La chirurgie doit être écartée,

— dans certaines conditions générales (âge supérieur à 65 ans, obésité, affection veineuse, hyper-tension artérielle, diabète, cardiopathie mal compensée,

insuffisance respiratoire). Elle est alors remplacée par la radiothérapie. On verra cependant que la série que nous étudions comporte 24 malades de plus de 65 ans dont 5 de plus de 70 ans et de nombreuses tarées en particulier obèses qui constituent, bien sûr, un mauvais risque chirurgical mais sont également moins accessibles à la physiothérapie;

— dans certaines conditions locales : il arrive qu'à ventre ouvert des lésions qui paraissaient cliniquement localisées se révèlent anatomiquement étendues. La carcinose péritonéale diffuse, les mtastases hépatiques et les métastases ganglionnaires lombo-aortiques rendent illogique tout geste radical. De même l'expérience montre que les adénopathies iliopelviennes adhérentes aux vaisseaux au point d'obliger à des résections, doivent faire reculer. On verra en fait que le chirurgien s'est parfois laissé entraîner à poursuivre la dissection des chaînes ganglionnaires envahies jusqu'à la hauteur des pédicules rénaux ou à réséquer un segment de la veine iliaque externe : l'évolution ultérieure des malades ainsi traitées doit faire rejeter ces pratiques. Il en est autrement lorsque les lésions cervicales et péricervicales envahissent partiellement un organe de voisinage et les résections d'un segment d'uretère, de vessie ou de recto sigmoïde peuvent être suivies de succès durables; lorsque l'intervention jugée dangereuse et carcinologiquement inefficace doit être abandonnée, elle sera remplacée par la radiothérapie qui pourra être centrée sur les lésions repérées par des clips métalliques.

Tel est le schéma général du traitement des formes à extension locale limitée et telles en sont les principales modifications et leurs indications. Depuis 1946, quelques variantes lui ont été apportées :

- 1) radiothérapie préopératoire faite systématiquement dans quelques cas pendant les années 1952 à 1955;
- 2) emploi de plus en plus large de la cobaltothérapie dans les indications de la radiothérapie à partir de 1956;
- 3) introduction en 1961 et utilisation de plus en plus fréquente de l'opération de Subodh MITRA (lymphadénectomie extrapéritonéale et colpohystérectomie vaginale) qui se substitue à l'opération de DARGENT et GUILLEMIN dans les «mauvais risques» et dans les formes à extension vaginale étendue.

CHAPITRE II

M A T E R I E L E T M E T H O D E D ' E T U D E

I — *Matériel.*

Entre le 23 mars 1946 et le 31 décembre 1960, 605 malades atteints de cancer invasif du col utérin au stade I, II ou III ont été opérés pour lymphadénectomie et hystérectomie. La plupart de ces interventions ont été pratiquées au centre anticancéreux de Lyon dans les anciens locaux du pavillon B de l'hôpital Edouard Herriot jusqu'au printemps 1958 et depuis cette date dans les nouveaux locaux de la rue Laënnec. Elles ont été réalisées soit par le Docteur DARGENT soit par le Docteur GUILLEMIN qui collabora à l'élaboration de la technique et qui, jusqu'en 1953, opéra lui-même plusieurs malades au centre anticancéreux. Les Docteurs Marcel MAYER et Jacques COLON ont réalisé plusieurs des interventions les plus récentes. La Curie-thérapie préopératoire a été réalisée par le Docteur Jean PAPILLON et depuis 1954 par le Docteur Jean-François MONTBARON. Cependant, quelques malades adressées par des médecins spécialistes leur ont été renvoyées pour la réalisation du temps radium-thérapique et ont subi 6 semaines après, le temps chirurgical au centre anticancéreux : c'est le cas de plusieurs malades de la clinique gynécologique de la Faculté (Professeur Eugène POLLOSSON) et de malades personnelles des Docteurs AMBRE, de Roanne, CONDAMIN, de Villefranche, FAUVET, de Metz, GUILLET, MATHIEU et MOUSSELOIN, de Lyon.

Quelques interventions ont été pratiquées en clinique privée par les Docteurs DARGENT et GUILLEMIN qui avaient réalisé eux-mêmes la curie thérapie.

Notre but n'étant pas de juger la valeur de l'association radium-chirurgie dans le traitement du cancer invasif du col utérin mais d'apprécier l'importance de chacun des éléments éventuels du pronostic dans des cas traités par une même méthode, nous avons été amenés à éliminer un certain nombre d'observations : toutes celles où l'un ou l'autre des éléments de la combinaison thérapeutique n'avait pu être appliqué (et où elle pêche par défaut) et toutes celles où elle a été appliquée à tort à des cancers qui se sont révélés être des cancers du corps

utérin ou de l'ovaire propagés au col (et où elle pêche par excès puisque la chirurgie seule et immédiate y aurait été plus indiquée) (1).

Nous avons ainsi éliminé :

- 7 observations de cancers du corps utérin propagés au col et 2 observations de cancer de l'ovaire propagé au col;
- 41 cas où la curie-thérapie n'avait pu être pratiquée ou remplacée par la radiothérapie soit parce qu'on l'estimait contre-indiquée devant une forme de début chez une femme jeune (13 cas),

soit parce qu'elle était impossible :

- récidives locales après curie-thérapie (14 cas) ou chirurgie incomplète (6 cas),
- annexite associée (3 cas),
- grossesse associée (2 cas),

soit parce qu'elle n'avait pu être prévue :

- 3 cancers du col découverts sur une pièce d'hystérectomie totale,
- 26 cas où l'intervention n'avait pu être menée à bien du fait de l'extension locale ou à distance.

Restent donc 529 observations de cancer invasif du col utérin d'extension locale limitée (Stades I et II et certains stades III) ayant reçu un même traitement (association radium-chirurgie) des mains d'une même équipe et suivies au moins 5 ans.

Ces 529 cas sont répartis de la façon suivante :

2 en 1946, 5 en 1947, 10 en 1948, 29 en 1949, 42 en 1950, 47 en 1951, 71 en 1952, 45 en 1953, 41 en 1954, 50 en 1955, 35 en 1956, 36 en 1957, 30 en 1958, 55 en 1959 et 31 en 1960.

II — Méthodes.

Les renseignements puisés dans les observations cliniques de ces 529 malades ont été transcrits sur des cartes à perforations marginales. Chaque carte, cor-

(1) Cette sélection explique que les chiffres que nous avancerons ne concordent pas toujours avec ceux des précédentes publications du Centre Léon Bérard où l'ensemble des cas soumis à la combinaison thérapeutique avait été pris en considération

respondant à une malade et identifiée par un matricule, comportait 14 rubriques :

1) Année du traitement : 8 perforations (2 rangées : 1946 à 1960).

2) Données étiologiques : 15 perforations.

Antécédents : 2 perforations (antécédents généraux, antécédents gynécologiques).

Age : 5 perforations (2 rangées : 11 demi-décades de 20 à 24 à 70 et plus).

Nombre de grossesses : 6 perforations (1, 2, 3, 4, 5 et plus, non précisé).

Délai entre le dernier accouchement et le premier symptôme :

2 perforations (inférieur à 2 ans, non précisé).

3) Données cliniques : 11 perforations.

Délai entre le premier symptôme et la première consultation :

8 perforations (1, 2, 3, 4, 5, 6 à 11, 12 mois et plus, non précisé).

Forme clinique : 3 perforations (caractère hémorragique, caractère infecté, formes douloureuses).

4) Données du premier examen clinique : 18 perforations.

Stade : 3 perforations (I, II, non précisé).

Localisation : 1 perforation (endocol).

Forme anatomique : 3 perforations (bourgeonnante, ulcérée, infiltrante).

Volume : 1 perforation (formes volumineuses).

Extension locale : 7 perforations.

— extension aux paramètres : 2 perforations (droit, gauche),

— extension au dome vaginal : 4 perforations (culs de sac antérieur, postérieur, droit, gauche),

— extension au fourreau : 1 perforation.

Lésions associées : 1 perforation.

Autre caractère anatomique : 1 perforation.

Cancer sur moignon d'hystérectomie subtotale : 1 perforation.

5) Données histologiques : 2 perforations (épithélioma baso-cellulaire, adéno-carcinome).

6) Modalités de la curie-thérapie : 3 perforations (dose inférieure à 56 MSD pour raison technique, dose inférieure à 56 MCD pour complications, dose non précisée).

7) Réaction à la curie-thérapie : 9 perforations.

Fièvre : 2 perforations (fièvre, température non précisée).

Complications : 4 perforations (rectite, cystite, hémorragie, complications infectieuses).

Données de l'examen secondaire (6 semaines après la curie-thérapie) : 3 perforations (persistance de lésions tumorales, modification due au traitement, pas d'examen secondaire).

8) Intervalle entre la curie-thérapie et l'intervention : 3 perforations (inférieur à 6 semaines, supérieur à 8 semaines, non précisé).

9) Radiothérapie pré-opératoire : 2 perforations (associée à la curie-thérapie, isolée).

10) Bilan préopératoire : 15 perforations.

UIV : 5 perforations (non faite, dilatation du côté droit, rein muet du côté droit, dilatation du côté gauche, rein muet du côté gauche).

Cystoscopie : 2 perforations (non faite, pathologique).

Numération - Formule : 3 perforations (non faite, anémie, leucocytose).

Groupe sanguin : 3 perforations (A, B, O).

Facteur Rhésus : 2 perforations (+, —).

11) Modalités opératoires : 6 perforations.

Opération de Wertheim : 1 perforation.

Accident per opératoire : 1 perforation.

Volume de la transfusion per-opératoire : 4 perforations (non précisé, 0,5 litre, 1 litre, 1,5 litre et plus).

12) Données de l'examen de la pièce opératoire : 7 perforations.

Ganglions envahis : 1 perforation.

Modalités de l'envahissement ganglionnaire : 4 perforations

(envahissement macroscopiquement évident, envahissement d'un seul ganglion, côté droit, côté gauche).

Col non stérilisé : 1 perforation.

Lésions associées : 1 perforation.

13) Suites opératoires : 12 perforations.

Exitus : 1 perforation.

Complications : 3 perforations (recto-sigmoïdienne, urinaire, complication d'une autre nature).

UIV : 5 perforations.

UIV ultérieure : 2 perforations (aggravation, amélioration).

Radiothérapie post opératoire : 1 perforation.

14) Evolution : 15 perforations.

Evolution néoplasique : 3 perforations (récidive locale, métastase à distance, autre cancer).

Durée de la survie : 10 perforations (2 rangées : 0 à 19 ans).

Mode de terminaison : 2 perforations (mort par cancer, mort par maladie intercurrente).

Chaque carte comprenait donc 136 perforations auxquelles ont été ajoutées, pour la commodité de la lecture, 2 perforations supplémentaires, pour identifier facilement les

malades vivantes 5 ans après le premier examen et celles d'entre elles présentant à cette date des risques cliniques de récurrence ou de métastase.

Nous n'ignorons pas les critiques qu'on peut adresser à une enquête rétrospective de ce type. Elles sont illustrées par la nécessité où nous nous sommes trouvés de ménager dans chaque rubrique des perforations destinées aux cas où le paramètre étudié n'était pas mentionné dans l'observation (nombre de grossesses, effet local de la curie-thérapie, groupe sanguin par exemple). De plus, lorsqu'elles figurent dans l'observation, les données cliniques déjà sujettes à caution de par leur essence même, ont dû, dans une certaine mesure, être interprétées pour être rangées dans des rubriques définies à posteriori : après lecture de la description des symptômes, par exemple, l'observation a été rangée dans les formes hémorragiques, infectées, douloureuses, mixtes ou banales. A l'erreur initiale qu'a pu commettre le premier clinicien peut donc s'ajouter une erreur de notre part dans l'interprétation de son compte-rendu. Pour les données paracliniques, notre part d'interprétation personnelle disparaît mais les erreurs à la source sont toujours possibles : le pathologiste, par exemple, n'a pas examiné les pièces opératoires selon des critères immuables. Dans tel cas un seul prélèvement a été fait sur chaque ganglion. Dans tel autre, les ganglions seront coupés en série. Au total, il est bien évident que pour être parfaitement utilisable une telle enquête doit être faite en en déterminant à l'avance le programme, ce qui, en contre-partie, suppose une longue attente pour en tirer des conclusions (attente qui peut du reste être écourtée en utilisant l'artifice du calcul d'actuaire). L'avantage de notre série est de porter sur un grand nombre de cas suivis longtemps et, pour la plupart d'entre eux, régulièrement.

CHAPITRE III

RESULTATS DU TRAITEMENT

Les résultats du traitement, jugés à la fin de l'année 1965 sont exposés dans le tableau n° 1. On voit que le pourcentage brut de survie à 5 ans se chiffre à 59,7.

En tenant compte du fait que, sur 316 malades en vie le jour du 5^{me} anniversaire de la première consultation, 14 préentaient des signes cliniques de récédive ou de métastase, le taux de survie à 5 ans sans signe clinique d'évolution s'établit à 57,1 %. Nous ne comparons pas ce chiffre à ceux publiés dans la littérature. Il concerne en effet des formes répondant à des critères anatomiques précis et ce parallèle ne pourra être envisagé qu'au chapitre concernant le pronostic en fonction de l'extension locale. Nous nous contenterons d'étudier ici l'évolution du taux de survie d'année en année (et de déterminer dans quelle mesure le taux de survie à 5 ans est un critère suffisant d'efficacité du traitement) et d'analyser les causes de la mort.

I — EVOLUTION DU TAUX DE SURVIE D'ANNÉE EN ANNÉE

Pour étudier la détérioration des résultats d'année en année nous disposons pour les 5 premières années de l'ensemble des 529 cas traités de 1946 à 1960 (série I, tableau n° I), pour la demi décade suivante des 342 cas traités de 1946 à 1955 inclus (série II, tableau n° II) et pour la troisième demi-décade des 88 cas traités de 1946 à 1950 inclus (série III, tableau n° III). On remarquera que pour les cinq premières années l'évolution du taux de survie est assez différente dans la série III et dans les séries I et II où elle est pratiquement identique : la chute de la première année est plus marquée dans la série III du fait de l'importance de la mortalité opératoire. La baisse dans les années suivantes y est, par contre, moins nette, aboutissant à un pourcentage de survie à 5 ans plus élevé (63,6 contre 59,7 et 59,4) : ce phénomène est dû au fait que, jusqu'en 1950 aucun stade III ne fut opéré. Cette sélection explique également que le taux de survie à 10 ans soit plus élevé dans la série III que dans la série II (57,9 contre 53,2 %).

ANNÉE	Vivantes		Mortes d'évolution		Mortes de cause inconnue		Mortes du fait du traitement		Perdus de vue		Mortes de maladie intercurrente	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
0	529											
1	449	84,9	27	5,1	5	0,9	45	8,5	2	0,4	1	0,2
2	386	73,0	78	14,7	12	2,3	46	8,7	5	0,9	2	0,4
3	352	66,5	101	19,1	17	3,2	47	8,9	8	1,5	4	0,8
4	334	63,1	113	21,4	21	4,0	47	8,9	8	1,5	6	1,1
5	316	59,7	123	23,3	23	4,3	47	8,9	10	1,9	10	1,9

TABLEAU N° I : Etat à la fin de chaque année de surveillance des 529 malades opérées de 1946 à 1960 inclus.

ANNÉE	Vivantes		Mortes d'évolution		Mortes de cause inconnue		Mortes du fait du traitement		Perdus de vue		Mortes de maladie intercurrente	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
0	342											
1	286	83,6	17	5,0	4	1,2	34	9,9			1	0,3
2	247	72,2	49	14,3	9	2,6	35	10,3	1	0,3	1	0,3
3	226	66,1	63	18,4	11	3,2	36	10,5	3	0,9	3	0,9
4	213	62,3	72	21,0	13	3,8	36	10,5	3	0,9	5	1,5
5	205	59,9	76	22,2	15	4,4	36	10,5	3	0,9	7	2,0
6	197	57,6	80	23,4	15	4,4	38	11,1	4	1,2	8	2,3
7	192	56,1	82	24,0	16	4,7	38	11,1	6	1,7	8	2,3
8	190	55,5	83	24,3	16	4,7	38	11,1	6	1,7	9	2,6
9	187	54,7	84	24,6	17	5,0	38	11,1	7	2,0	9	2,6
10	182	53,2	86	25,1	18	5,3	38	11,1	8	2,3	10	2,9

TABLEAU N° II : Etat à la fin de chaque année de surveillance des 542 malades opérées de 1946 à 1955 inclus.

ANNÉE	Vivantes		Mortes d'évolution		Mortes de cause inconnue		Mortes du fait du traitement		Perdus de vue		Mortes de maladie intercurrente	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
0	88											
1	73	83,0	5	5,7	1	1,1	9	10,2				
2	65	73,9	12	13,6	2	2,3	9	10,2				
3	59	67,0	17	19,4	3	3,4	9	10,2				
4	56	63,6	18	20,5	3	3,4	9	10,2			2	2,3
5	56	63,6	18	20,5	3	3,4	9	10,2			2	2,3
6	54	61,3	18	20,5	3	3,4	10	11,4	1	1,1	2	2,3
7	51	57,9	20	22,7	3	3,4	10	11,4	2	2,3	2	2,3
8	51	57,9	20	22,7	3	3,4	10	11,4	2	2,3	2	2,3
9	51	57,9	20	22,7	3	3,4	10	11,4	2	2,3	2	2,3
10	51	57,9	20	22,7	3	3,4	10	11,4	2	2,3	2	2,3
11	51	57,9	20	22,7	3	3,4	10	11,4	2	2,3	2	2,3
12	50	56,8	20	22,7	3	3,4	10	11,4	2	2,3	3	3,4
13	48	54,6	20	22,7	4	4,5	10	11,4	3	3,4	3	3,4
14	45	51,1	20	22,7	5	5,7	10	11,4	5	5,7	3	3,4
15	44	50,0	20	22,7	5	5,7	10	11,4	5	5,7	4	4,5

TABLEAU N° III : Etat à la fin de chaque année de surveillance des 88 malades opérées de 1946 à 1950 inclus.

Au total on peut estimer que dans la première demi-décade (à en juger par la série I, numériquement la plus nombreuse) la mortalité est d'environ 15 % dans la première année, 12 % dans la deuxième année, 7 % dans la troisième année, 3 % dans les 4^{me} et 5^{me} années. Dans la deuxième demi-décade (à en juger par la série II) la mortalité tombe à 2 % environ pour les 6^e et 7^e années et 1 % pour les 8^e, 9^e et 10^e année. Dans la troisième demi-décade le «déchet» s'accroît à nouveau et atteint au total le taux de 8 %. On voit que le critère de la survie à 5 ans est insuffisant puisque, dans la série III 21 % des femmes vivantes au 5^e anniversaire du premier examen disparaîtront dans les 10 années suivantes.

Notons que cette détérioration tardive des résultats est plus faible dans notre série que dans l'ensemble des statistiques colligées dans le rapport HEYMAN : dans la dernière livraison de cet ouvrage (1963) on trouve en dernière page, un tableau indiquant les taux de survies à 5 ans (sur 86.476 cas), 7 ans (sur 68.597 cas) et 10 ans (sur 42.224 cas) qui passent de 47,95 à 42,91 puis 36,78. La perte globale dans la deuxième demi-décade est donc de plus de 10 %. Reste à savoir si cette dégradation secondaire est bien le fait du cancer. Or, en étudiant les causes de la mortalité on constate que c'est essentiellement l'augmentation du nombre des malades perdues de vue, de celles mortes de maladie intercurrente et de celles mortes dans des circonstances non connues qui assombrit le pronostic au-delà de 5 ans. Cependant la survenue tardive d'une complication mortelle du traitement ou d'une évolution cancéreuse locale ou à distance est une éventualité qu'on ne peut jamais exclure.

II — CAUSES DE LA MORT

Notons, en guise de préliminaire que grâce au dévouement des personnels du Fichier Central et du Service Social, le nombre des malades perdues de vue ou mortes dans des circonstances non connues est remarquablement bas (4,3 et 1,9 % respectivement à 5 ans) malgré le recrutement géographiquement très étendu du Centre Anticancéreux de Lyon.

1°) *LA MALADIE INTERCURRENTE.*

Le groupe des malades mortes par maladie intercurrente comporte 17 observations (dont 10 décès dans les 5 premières années). Nous retrouvons ici les causes de la mortalité générale :

— affection cardio-vasculaire 7 cas (ictus 4 cas, asystolie 2 cas, infarctus iléo-mésentérique 1 cas);

- cancer 5 cas (sein 4 cas, colon 1 cas);
- accident de la route 3 cas;
- tuberculose pulmonaire 1 cas;
- diabète 1 cas.

Notons que l'association au cancer du col d'un cancer d'une autre localisation est loin d'être exceptionnelle surtout si on ajoute aux 5 cas cités ci-dessus, 3 cas où c'est la lésion cervicale qui a entraîné la mort et 1 cas où la malade a été perdue de vue. On dénombre ainsi :

- 6 cancers du sein dont 2 précédant le cancer du col (de 3 à 8 ans), 1 découvert en même temps que lui et 3 survenus longtemps après sa guérison (10, 10 et 12 ans).
- 1 cancer du colon droit apparu 3 ans après le traitement de la lésion utérine.
- 1 réticulo-sarcome médiastinal (prouvé par biopsie susclaviculaire) survenu 9 ans après le traitement du cancer du col.
- 1 léiomyosarcome sur le trajet "une fistule recto-vaginale dystrophique post-opératoire.

Au total, on a vu apparaître, dans 6 cas, dans un délai variable après le traitement du cancer du col une tumeur d'une autre localisation. LIU et MEIGS (25) en 1955 font la même constatation chez 24 des 473 femmes qu'ils ont opérées entre 1939 et 1955, VAN SMITH et DRESSER (45) en 1945 chez 6 des 1.111 malades irradiées entre 1902 et 1938 à l'Hôpital de Brookline (Massachusetts). En outre BELONOSCHKIN (26) dépouillant en 1955 la statistique du Radium Hemmet, trouve chez les 1.330 malades traitées entre 1914 et 1941 et «guéries» cliniquement à 5 ans, 61 cancers doubles dans l'évolution ultérieure. L'existence de ces cancers bifocaux, est donc une réalité, difficilement chiffrable, mais dont il faut tenir compte.

L'association cancer du sein - cancer du col paraît particulièrement fréquente d'autant que le traitement du cancer du col devrait par la castration qu'il comporte mettre à l'abri de l'apparition du cancer du sein (parmi les derniers travaux sur la rareté des tumeurs mammaires chez les femmes castrées, citons l'enquête faite en 1962 par HIRAYMA et WYNDER (37) à New-York sur 1.596 femmes atteintes de cancer du sein et 1.596 femmes non atteintes et selon laquelle la castration avant la 37^{me} année met à l'abri de l'apparition du cancer du sein). Or, dans l'une de nos observations une femme traitée à l'âge de 35 ans pour cancer du col, a fait, 10 ans plus tard, un cancer du sein. Dans une autre observation chez une femme amputée d'un sein à l'âge

de 45 ans pour cancer et hystérectomisée 8 ans plus tard pour tumeur du col on a assisté à une généralisation 8 ans après la castration. Il semble donc exister une sorte de prédisposition vis-à-vis du cancer du sein chez les femmes atteintes de cancer du col.

En fait des enquêtes plus poussées comme celle de FERNANDEZ COLMEIRO en 1946 (Bull. Cancer 33 : 16, 1946) portant sur les 2.213 cancers du col traités de 1919 à 1939 à l'institut du radium à Paris ou celle de SCHUSTER, de Munich (44) en 55 portant sur 2.200 cancers génitaux et 800 cancers de la mamelle prouvent que la survenue successive ou simultanée des deux cancers ne peut être due qu'au hasard. La fréquence de la découverte d'une tumeur du sein chez une femme suivant régulièrement les consultations d'un centre anticancéreux dans les suites du traitement d'une tumeur cervico-utérine ou l'inverse ne serait donc qu'un argument en faveur de l'efficacité des examens de dépistage systématique.

Reste enfin le problème de l'action leucémigène de l'irradiation thérapeutique sur lequel l'OMS a lancé une enquête à laquelle participe le centre anticancéreux de Lyon. Aucune leucémie n'a été découverte dans les cas revus jusqu'à ce jour.

2°) *LES COMPLICATIONS DU TRAITEMENT.*

Les malades mortes du fait du traitement constituent un lot assez important que nous avons divisé en deux en distinguant celles mortes dans les jours ou les semaines suivant l'intervention (39 cas) et celles mortes après un intervalle libre de durée variable du fait d'une complication imputable au traitement (9 cas, dont 7 dans les 5 premières années).

La mortalité opératoire se chiffre, avec ses 39 cas à 7,4 % c'est-à-dire très au-dessus de la plupart des statistiques récentes parmi lesquelles nous ne citerons que celle de BRUNSCHWIG de 1961 (22) avec ses 0,7 % sur 477 cas opérés de 1947 à 1960, celle de MEIGS de 1955 (23) avec ses 1,7 % sur 473 cas opérés entre 1939 et 1955 et celle de POLLOSSON et ROCHET de 1964 (24) avec ses 3,3 % sur 241 cas opérés de 1949 à 1962.

Il faut cependant noter que notre statistique comporte des cas très anciens et que la mortalité opératoire a sensiblement diminué au cours des années : elle passe en effet de 10,2 % (9/88) pour la période 1946-1950 à 8,3 % (21/254) pour la période 1951-1955 et 4,8 % (9/187) pour la période 1956-1960 ou encore de 9,6 % (28/292) pour la période 1946-1955, à 4,6 % (11/237) pour la période 1956-1960.

Les causes de la mortalité opératoire sont énumérées ci-dessous par ordre de fréquence :

- choc hémorragique : 10 cas auxquels nous rattacherons : 1 cas d'OAP à la 20^{me} heure par excès de transfusion et 2 cas d'hémorragies secondaires survenues l'une le lendemain de l'intervention, l'autre au 35^{me} jour;
- cellulite rétro-péritonéale : 5 cas;
- embolie pulmonaire massive : 4 cas (1 le soir même de l'intervention, 2 au 5^{me} jour et 1 le 10^{me} jour);
- dilatation gastroduodénale aiguë : 3 cas;
- occlusion : 4 cas;
- complications urinaires : 3 cas (pyonéphrose dans 2 cas, anurie dans 1 cas chez une femme connue comme porteuse d'un rein polykystique);
- broncho-pneumonie : 2 cas;
- cachexie rapide : 2 cas;
- hyperthermie inexpliquée : 2 cas où l'autopsie fera découvrir une cyrrhose atrophique du foie;
- coma diabétique : 1 cas.

On peut distinguer dans cette énumération des causes accessibles à la prophylaxie et au traitement et dont la fréquence a diminué dans la proportion de 5 contre 1 depuis 1955 : choc hémorragique, cellulite rétro-péritonéale, dilatation gastroduodénale aiguë, infection urinaire, dénutrition. On peut penser également qu'une meilleure sélection pré-opératoire aurait évité l'issue fatale dans 4 cas (cirrhose, diabète, rein polykystique). Restent des causes d'exitus difficilement réductibles comme les occlusions ou les accidents thrombo-emboliques très précoces et qui constituent le tribut inéluctable de la séquence chirurgicale de la combinaison thérapeutique.

Les morts après intervalle libre sont, quand à elles, imputables à la partie physiothérapique de l'association radio-chirurgicale. Nous dénombrons :

- 4 fistules recto-vaginales secondaires survenues 3 à 8 mois après l'intervention et dont l'une déjà citée deviendra le siège d'une dégénérescence sarcomateuse;
- 3 fistules uro-génitales survenues 1 mois après l'intervention initiale et qui entraîneront la mort indirectement du fait des interventions secondaires qu'elles imposeront;

- 2 occlusions tardives (6^{me} année) avec adhérences et dans 1 cas fistules entéro-entériques et entéro-coliques multiples;
- 1 exitus par mal des rayons au 3^{me} mois.

3°) L'EVOLUTION NEOPLASIQUE.

Le groupe des malades mortes du fait de l'évolution néoplasique comporte 142 observations (dont 125 décès dans les 5 premières années). Ce chiffre est inférieur à celui de l'ensemble des cas où a été observée une récurrence locale ou à distance du fait que certaines des malades atteintes ont survécu ou sont mortes dans d'autres circonstances. En tenant compte de ces dernières on arrive à un total de 158 cas d'évolution secondaire (dont 143 survenues dans les 5 premières années). Parmi elles, 111 sont des récurrences locales (dont 100 dans les 5 premières années) et 47 des métastases à distance (dont 43 dans les 5 premières années). En outre 14 des 111 récurrences locales étaient associées à une évolution à distance (dont 12 dans les 5 premières années).

En s'en tenant aux évolutions survenues dans la première demi-décade où le nombre des malades suivies a été de 439 (nombre total des malades diminué du nombre de celles perdues de vue et mortes d'affection intercurrente ou inconnue) on arrive à une proportion de 22,8 % de récurrences locales et 13,9 % de métastases à distance. Il est difficile de comparer ces chiffres à ceux publiés dans la littérature.

Les statistiques donnant les résultats cliniques du traitement du cancer primitif du col donnent rarement les causes de la mortalité : citons celle de BUSSE et SOERGEL (27) qui observent en 1957, sur 547 cancers du col tous stades, traités de 1947 à 1952, 120 évolutions secondaires soit 21,9 % parmi lesquelles 7 métastases à distance seulement.

Les statistiques d'autopsie outre qu'elles ne concernent que les récurrences ayant entraîné la mort sont généralement basées sur des cas de provenance diverse et ne peuvent en donner la fréquence. Du moins permettent-elles d'évaluer la fréquence relative des récurrences locales et des métastases à distance. Citons parmi les plus récentes celles de :

- BARTZEN en 1956 (25) : sur 58 cas, tumeur limitée au pelvis dans 25 cas - métastases à distance dans 26 cas;
- FEARL en 1963 (34) : sur 51 cas, tumeur localisée au bassin dans 18 cas - métastases hématogènes dans 10 cas;
- HENRIKSEN en 1949 (36) : sur 356 cas (154 traités, 202 non traités) métastases à distance dans 32,5 % des cas non traités et 37,8 % des cas traités - envahissement du tissu cellulaire pelvien dans 77 % des cas non traités et 33 % des cas traités;

- HOLZAEFFEL en 1958 (38) : sur 107 cas (64 cas traités, 43 non traités) métastases à distance dans 51,1 % des cas non traités et 57,8 % des cas traités - envahissement du tissu cellulaire pelvien dans 88 % des cas non traités et 62 % des cas traités;
- SOTTO en 1960 (46) : sur 93 cas, présence du cancer dans 44 cas, localisé au pelvis dans 14 cas (15 %), exclusivement extra-pelvien dans 8 cas (9 %) et à la fois pelvien et extra-pelvien dans 71 cas (76 %).

On voit que cette fréquence relative des 2 types d'évolution varie beaucoup d'une statistique à l'autre et ce du fait des divergences existant dans la définition de la frontière entre récidives locales et récidives à distance.

RECIDIVES LOCALES.

Nous avons convenu de décrire sous ce vocable toutes les évolutions au niveau des organes ou des tissus qui limitent ou qui occupent la cavité pelvienne. Cette définition est plus large que celle de GRICOUROFF (35) qui classe dans les métastases les récidives ganglionnaires ilio-pelviennes et les récidives vulvaires et vaginales basses que nous considérons comme récidives locales.

1) CHRONOLOGIE.

Notons qu'un intervalle libre doit, par définition, séparer le traitement initial de l'apparition de la lésion secondaire. Comme nous l'avons exposé dans le chapitre consacré à la description du matériel d'étude, les cas où l'exérèse a été incomplète ont été délibérément écartés : toutes les récidives locales dont nous faisons état sont donc bien des récidives et non des continuations d'évolution.

Le tableau n° IV et le graphique qui l'illustre montrent que la fréquence des évolutions locales secondaires diminue d'année en année en dessinant une courbe descendante de type parabolique, sur laquelle se greffent 2 pics très nets à la 5^{me} et à la 9^{me} année. La possibilité de récidives tardives et même très tardives ne peut donc jamais être exclue.

COVINGTON (30) en 1963 faisant à propos de 2 cas personnels de récidives après 15 ans, une revue de la littérature, trouve 37 cas publiés dont 12 au-delà de 20 ans, 3 au-delà de 20 ans, 3 au-delà de 25 ans et 1 au-delà de 30 ans.

2) CLASSIFICATION.

MUNNEL (42) en 1961 classe les 250 cas de récédive qu'il a observé après traitement physiothérapique pur en :

- type A (central pelvic) affectant le col et/ou le dôme vaginal;
- type B (deep pelvic) siégeant au niveau du tissu cellulaire pelvien;
- type C atteignant la vessie et/ou le rectum;
- type D (peripheral pelvic) touchant les ganglions iliopectiniens ou inguinaux ou les parois de la cavité pelvienne.

Il les groupe par ordre de fréquence (et de pronostic) en :

— type B	25 % des cas
— type A	17 % »
— type BA	16 % »
— type C, CA, CAB	13 % »
— type D, DB, DAB	10 % »

Nous avons adopté une classification un peu analogue et nous distinguons :

- les récédives vulvaires et vaginales siégeant au niveau des parois du conduit vulvo-vaginal;
- les récédives pelviennes siégeant au niveau des espaces cellulaires du petit bassin;
- les récédives ganglionnaires partant des ganglions laissés en place ou néoformés (?).

A) Récédives vaginales et vulvaires (tableau n° V - 18 cas)

Définition.

Ce sont celles dont le point de départ se trouve au niveau de la paroi du canal vulvo-vaginal. Si cette définition est parfaitement claire pour les lésions n'intéressant que les tuniques du conduit (nodules sous muqueux) ou se développant dans la lumière de celui-ci, il n'en est pas de même lorsqu'elles évoluent vers les espaces cellulaires entourant le moignon et, il est en pratique impossible (et vain) lorsqu'on se trouve au premier examen en face d'un cratère vaginal avec infiltration du paramètre d'affirmer qu'il s'agit d'une récédive vaginale envahissant le paramètre plutôt que d'une récédive paramétriale ulcérée dans le vagin. De même, devant une lésion vaginale avec infiltration des cloisons vésico ou recto vaginale ou au maximum en présence d'une fistule, il est impossible de dire si les lésions sont parties du moignon ou des cloisons cellulaires interviscé-



TABLEAU N° IV : Répartition des récurrences locales et des métastases à distance au cours des années qui suivent le traitement initial.

rales. Nous avons arbitrairement classé les atteintes vaginales associées à une infiltration de voisinage dans la rubrique des récidives pelviennes. Notre définition restrictive correspond donc à celle du type A de MUNNEL en ce qui concerne les récidives après physio-thérapie pure et à celle du type I de DARGENT et CUILLERET (31) en ce qui concerne les récidives vaginales après traitement chirurgical ou radio-chirurgical (le type II répondant aux lésions avec infiltration du paramètre et le type III à celles avec envahissement du rectum ou de la vessie).

Fréquence.

La sélection que suppose notre définition explique le nombre relativement peu important d'observations : 18 au total dont 15 dans les 5 premières années (ce qui donne pour les 439 malades suivies pendant cette période une fréquence de 3,4 %).

Cette fréquence est cependant supérieure à celle publiée par BUTTENBERG et ZEITE (28) qui, en 1957, sur 2.049 cancers du col traités par les agents physiques à la clinique gynécologique d'HEIDELBERG, observant 45 métastases vaginales secondaires (2,2 %). Elle est supérieure également à celle de GRICOUROFF (35) qui trouve en 1942 sur 2.076 malades traités de 1919 à 1938 à l'institut du radium à Paris 30 métastases vulvo-vaginales (1,4 %).

Elle est, par contre, inférieure à celle calculée par JONSELL (39) qui sur 1.881 cancers du col traités au Radium Hemmet entre 1914 et 1930 trouve en 1937, 216 métastases vaginales (8,7 %) et à celle déterminée par DARGENT et CUILLERET qui s'établit à 6,9 % pour les malades traitées par l'association radium-chirurgie (24/350), 13 % pour les malades traitées par la physiothérapie pure (36/276) et 15 % pour celles traitées par la chirurgie seule (3/20).

Diagnostic.

Il est bien évident que ces lésions en communication directe avec la lumière du moignon de la colpohystérectomie sont les plus faciles à dépister et à diagnostiquer.

De nombreux auteurs ont souligné l'intérêt des frottis de surveillance chez les malades traitées pour cancer du col. Citons en particulier les travaux de MATHIEU et HAOUR (41) à Lyon qui trouvent les résultats de la cytologie en concordance avec ceux de la clinique dans 56 cas sur 71, en notant que sur les 5 faux négatifs 4 concernent des récidives pelviennes sans greffe vaginale et que parmi les 10 faux positifs l'un se révélera être un vrai positif 3 ans plus tard

avec l'apparition d'une récurrence locale. Nous possédons à cet égard une observation tout à fait caractéristique :

- observation n° 444 frottis systématique groupe V 2 ans après l'intervention - le moignon ne présente ni ulcération, ni infiltration, ni bourgeonnement suspects : expectative - pendant 2 ans les frottis pratiqués à intervalles réguliers restent positifs - à la fin de la 2^{me} année ils deviennent négatifs et le demeurent pendant 3 ans - 5-ans exactement après le premier examen cytologique positif apparition d'une petite tumeur vulvaire bourgeonnante : électro-coagulation - 6 mois plus tard apparition de pertes sanglantes : à l'examen sous AG on découvre après dilascération d'une symphyse vaginale serrée une tumeur médiane grosse comme une orange infiltrant le paramètre et la paroi vésico-vaginale.

Dans cette observation la cytologie a donc annoncé la récurrence 5 ans à l'avance. On peut penser en fait que cette dernière existait déjà au moment du premier examen, masquée par la symphyse vaginale qui empêchait l'exploration digitale mais laissait passer les cellules néoplasiques desquamées. Lorsque, plus tard, la symphyse s'est accentuée la cytologie est devenue négative bien que la tumeur continue à évoluer qui se manifesta finalement par une greffe vulvaire. Ce cas illustre bien les avantages de la méthode en même temps que ses insuffisances : la desquamation de cellules malignes est certainement un phénomène très précoce dans le développement des récurrences locales. Encore faut-il qu'elles puissent trouver un chemin vers la lumière du conduit vaginal pour pouvoir être dépistées. En outre, signalons que le cytologiste (et même le pathologiste) sont parfois incapables d'affirmer le potentiel évolutif d'une cicatrice fraîche d'hystérectomie après curie-thérapie comme le montre l'observation suivante :

- observation n° 488 découverte 2 mois après l'intervention d'une ulcération cratériforme du fond du vagin - frottis groupe II - biopsie négative - frottis ultérieurs négatifs jusqu'au 16^{me} mois où ils passent dans le groupe V - la biopsie confirme alors le caractère néoplasique de la lésion - curie-thérapie - guérison persistante à 5 ans.

Possibilité thérapeutiques et pronostic.

Les méthodes thérapeutiques applicables à ces lésions d'extension, par définition, peu importantes sont assez variées.

La curie-thérapie soit par tube endocavitaire, soit par aiguillage, est le traitement de choix des formes peu volumineuses (6 cas) qui peuvent également être justiciables de l'électro-chirurgie (2 cas) ou de la colpectomie (1 cas). Le curage inguinal complémentaire y a été ajouté en cas d'adénopathies cliniquement perceptibles (4 cas).

Les formes plus volumineuses ou infiltrantes ont été traitées soit par la radiothérapie pénétrante (4 cas), soit par la pelvectomie (2 cas).

On ne s'est résigné à l'abstention que dans 3 cas en présence d'une métastase à distance associée ou de conditions générales trop précaires.

Cette attitude agressive ne met pas à l'abri de reprise d'évolution (7 cas) en face desquelles un nouveau geste à prétention radicale reste d'ailleurs possible (colpectomie dans un cas, pelvectomie dans un autre), ni bien sûr des généralisations (2 cas). Elle est d'autre part grévée d'une lourde morbi-mortalité (fistules dans les traitements physiothérapiques, exitus opératoires). Elle se justifie cependant par le caractère relativement favorable de ces résultats : 7 survies à 3 ans soit 38,9 % de l'ensemble des cas ou 43,3 % des formes traitées (tableau X).

B) Récidives pelviennes.

Définition.

Nous avons englobé dans cette rubrique tous les cas où, lors de l'examen, où fut affirmé le diagnostic de récurrence, existait une infiltration des espaces cellulaires du petit bassin.

Diagnostic.

Les difficultés du diagnostic sont ici considérables hormis les cas où le moiignon vaginal est envahi et la biopsie facile.

Aucun critère ne permettra de trancher formellement entre infiltration néoplasique et sclérose cicatricielle ou inflammation. L'évolution elle-même ne constitue pas toujours un argument : même si le traitement initial et la « récurrence » sont séparés par un intervalle libre, même si la lésion comprime l'uretère et entraîne finalement la mort, elle n'est pas forcément néoplasique.

WENNEMANN et HUTER (47) de Düsseldorf ont proposé, en 1960, le test thérapeutique à la prédnisolone qui permettrait de distinguer l'infiltration cancéreuse qui n'est pas influencée par le traitement de la fibrose cicatricielle qui régresse lentement et plus ou moins complètement et de l'infiltration inflammatoire qui diminue d'abord rapidement puis se stabilise. Ces auteurs auraient obtenu des conclusions formelles dans 25 cas sur 30.

KRATOCHWIL et SCHULLER (40), à la deuxième clinique gynécologique de la faculté de Vienne utilisent la ponction biopsie par voie vaginale. Ils n'ont, chez 40 malades, noté aucun accident ou incident (les vaisseaux étant thrombosés par l'infiltration néoplasique, le risque hémorragique est nul) et ils ont pu, dans 23 cas, faire un diagnostic anatomique précis.



TABLEAU N° V :

Récidives vaginales (17 cas) et vulvaires (1 cas).

Date d'apparition par rapport au traitement initial et survie à 3 ans

Année	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nb de cas	10	2	2		1	1	1							1
S à 1 an	4	1	2		1	1	1							1
S à 2 ans	4		2		1	1	1							
S à 3 ans	4		1		1	1								

Classification.

Nous avons groupés les récidives pelviennes en 3 catégories :

- Le type M (médian) correspond aux lésions des cloisons vésico et recto vaginales (type C de MUNNEL).
- Le type L (latéral) aux atteintes des paramètres et des ligaments utéro-sacrés (type B de MUNNEL).
- Le type T (total) aux infiltrations diffuses (bassin gelé).
- *Les récidives de type M* : 24 cas (tableau VI et VI bis).

Elles peuvent atteindre la cloison vésico-vaginale (13 cas), la cloison recto-vaginale (9 cas) ou les deux (2 cas). Elles peuvent être strictement localisées à l'espace interviscéral et respecter les parois des 2 organes mitoyens. Plus souvent elles infiltrent soit l'un ou l'autre des deux viscères, soit les deux et au maximum les mettent en communication (8 cas).

- *Les récidives de type L* : 35 cas (tableau VII).

Elles peuvent, au premier examen, être nettement localisées au niveau d'un paramètre (11 cas) ou d'un ligament utéro-sacré (8 cas). Plus souvent, elles sont à la fois latérales et postérieures (18 cas). Elles peuvent soit engañer les viscères médians sans les envahir, soit les infiltrer et, à un stade ultérieur, s'ulcérer dans leur lumière. Mais surtout elles ne manquent pratiquement jamais de s'accompagner dès le premier examen de signes de compression veineuse, nerveuse ou urétérale. Ces signes de compression peuvent du reste précéder de longue date l'apparition de la masse pelvienne :

- dans l'observation n° 378 oedème du membre inférieur gauche précédant de 6 mois l'apparition d'une masse pelvienne plaquée contre le sacrum;
- dans l'observation n° 450 sciatique droite avec dilatation rénale homolatérale précédant de 10 mois la constatation d'une masse pelvienne latérale;
- dans l'observation n° 503, dilatation rénale droite simple devenant image de néphrographie le mois suivant et rein muet 3 mois plus tard avant que n'apparaisse, au total 5 mois après la première constatation, une masse pelvienne;
- dans l'observation n° 107, sciatique droite sans signe clinique de récidue locale - radiothérapie centrée sur la région lombo-sacrée sans succès - laminectomie exploratrice négative - découverte après 1 mois d'évolution clinique d'une masse à hauteur de l'épine sciatique.

- *Les récidives de type T* : 27 cas (tableau VIII).

Ces récidives apparaissant d'emblée comme généralisées à l'ensemble du tissu cellulaire pelvien sont loin d'être l'exception. Les signes de compression sont



TABLEAU N° VI :

Récidives pelviennes de type M

cloison vésico-vaginale : 9 cas

cloison recto-vaginale : 5 cas

mixtes : 2 cas

Date d'apparition par rapport au traitement initial et survie à 3 ans

Année	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nb de cas	7	4		1	3	1	4							
S à 1 an	2	3			3	1								
S à 2 ans	1	1			2	1								
S à 3 ans	1	1			2	1								



TABLEAU N° VI *bis* :

Récidives pelviennes de type M avec fistule

fistules vésico-vaginales : 4 cas

fistules recto-vaginales : 4 cas

Date d'apparition par rapport au traitement initial et survie à 3 ans

Année	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nb de cas	6				1					1				
S à 1 an	0				0					0				

TABLEAU N° VII :

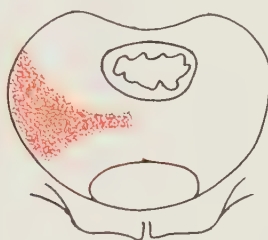
Récidives pelviennes de type L



Ligament utéro-sacré + paramètre : 18 cas



Paramètre : 11 cas



Ligament utéro-sacré : 6 cas

Date d'apparition par rapport au traitement initial et survie à 3 ans

Année	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nb de cas	15	10	3	1	1	1		1	2		1			
S à 1 an		2	1	1		1			1					
S à 2 ans		2	1			1			1					
S à 3 ans		1	1			1								

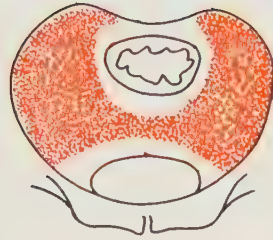


TABLEAU N° VIII :

Récidives pelviennes de type T (bassin gelé) : 27 cas

Date d'apparition par rapport au traitement initial et survie à 3 ans

Année	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nb de cas	17	4	1	1	4									
S à 1 an	1													
S à 2 ans	1													
S à 3 ans	1													

presque la règle dès le premier examen et prennent souvent le mode majeur (occlusion révélatrice dans 2 cas - anurie révélatrice dans 5 cas). Notons que les récurrences de ce type ont toutes été observées au cours des 5 premières années à l'inverse des autres qui surviennent, bien sûr, en majorité au cours de la première demi-décade mais peuvent également se voir dans des délais très éloignés : elles ne seraient donc pas l'aboutissement ultime de processus primitivement localisés mais l'expression d'une évolutivité particulièrement sévère.

Possibilités thérapeutiques et pronostic.

Les méthodes à prétention curatrice qu'on peut appliquer aux récurrences pelviennes et les résultats qu'on peut en attendre sont assez différents dans celles du type M d'une part et dans celle des types L et T d'autre part.

Pour les récurrences de type M, la curie-thérapie par aiguillage (4 cas) ou l'électrochirurgie (1 cas) ont été appliquées aux lésions basses et de petit volume. La radiothérapie pénétrante a été utilisée pour les lésions hautes et étendues (9 cas). L'exentération pelvienne qui aurait trouvé ici quelques indications théoriques n'a pas été pratiquée dans cette série. On a au total obtenu 5 survies à 3 ans soit 20,8 % pour l'ensemble des cas ou 31,2 % pour les cas sans fistules (tableau X).

Pour les récurrences de type L ou T, seule la radiothérapie peut être envisagée à condition toutefois qu'on aie la certitude qu'il s'agit bien d'une récurrence et non d'une sclérose cicatricielle (KRATOCHWIL et SCHULLER (40) estiment d'après les publications qu'ils ont consulté que les décès par irradiation abusive de lésions cicatricielles s'élèvent à des taux de 4 à 12 % !), à condition également que l'état général le permette. Elle n'a été appliquée que dans 14 cas et bien sûr d'autant plus volontiers que les lésions étaient plus limitées :

- 7 fois pour les 11 récurrences localisées au paramètre,
- 2 fois pour les 6 récurrences localisées à un ligament utéro-sacré,
- 5 fois pour les 18 récurrences à la fois latérales et postérieures,
- 5 fois pour les 27 récurrences diffuses.

Au total, on a obtenu 4 survies à 3 ans dont 3 pour des récurrences de type L traitées et 1 pour une récurrence de type T non traitée et qui a réussi à passer le cap de la troisième année pour mourir au cours de la quatrième année (tableau X).

Les méthodes palliatives ont été utilisées largement dans les récurrences pelviennes.

Les opérations de dérivation urinaire ont été pratiquées dans toutes leurs modalités (urétérostomie cutanée surtout). On peut douter de leur utilité en consultant l'importante statistique publiée en 1964 par PARENTE (43) : sur 115 opérations, chez 91 malades, entre 1959 et 1962 : 10,08 % de mortalité opératoire - survie de 15 à 52 jours suivant que le taux d'urée est augmenté ou non lorsque les deux uretères sont atteints - survie de 150 jours lorsqu'un seul uretère est atteint.

Les opérations antalgiques ont été également appliquées dans toutes leurs variétés (DARGENT, MANSUY et coll. - 32 -) : leurs indications se sont raréfiées depuis l'apparition de la chimio-thérapie intra-artérielle (COLON, DARGENT M. et DARGENT D - 29 -) qui est pratiquée au Centre anticancéreux de Lyon selon la méthode intra-aortique de KLOPP en utilisant la caryolysine et avec, dans plus de 75 % des cas, des résultats souvent spectaculaires mais de durée malheureusement brève.

C) Récidives ganglionnaires. 7 cas (tableau IX).

Il s'agit essentiellement de masses rétro-crurales souvent mal limitées et comprimant la veine ou l'artère iliaque externe. Le point de départ ganglionnaire de telles récidives ne saurait être discuté mais le gîte rétrocrural étant théoriquement «nettoyé» au cours de la lymphadénectomie, on peut se demander à partir de quels ganglions commence l'évolution. La pratique de lymphographies post-opératoires en série a démontré de façon formelle la possibilité de néoformation ganglionnaire après lymphadénectomie.

En fait, dans notre expérience, le simple cliché standart post-opératoire fait après l'intervention, chez des malades ayant subi une lymphographie préopératoire, démontre qu'une fois sur deux les ganglions rétro-cruraux sont partiellement ou totalement négligés. Il est donc plus honnête de reconnaître que ces récidives prennent naissance dans des ganglions «oubliés». Ce fait n'a d'ailleurs rien d'infâmant pour le chirurgien, la région rétro-crurale étant difficilement explorable par voie intra-abdominale du fait de sa profondeur, de son caractère très vasculaire et de l'abondance du tissu graisseux diffus qui entoure les ganglions. C'est une des raisons qui a poussé le Dr DARGENT à utiliser de façon de plus en plus fréquente la technique de SUBODH MITRA qui permet, comme nous avons pu le vérifier grâce à la lymphographie, des curages parfaits des groupes ganglionnaires bas situés.

Ainsi définies, ces récidives ganglionnaires ont été observées dans 7 cas à titre isolé et dans 5 cas associées à une récidive pelvienne de type M (1 cas) ou L (4 cas). 6 des 7 récidives ganglionnaires «pures» ont été irradiées avec 2 survies à 3 ans.

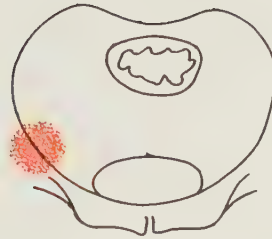
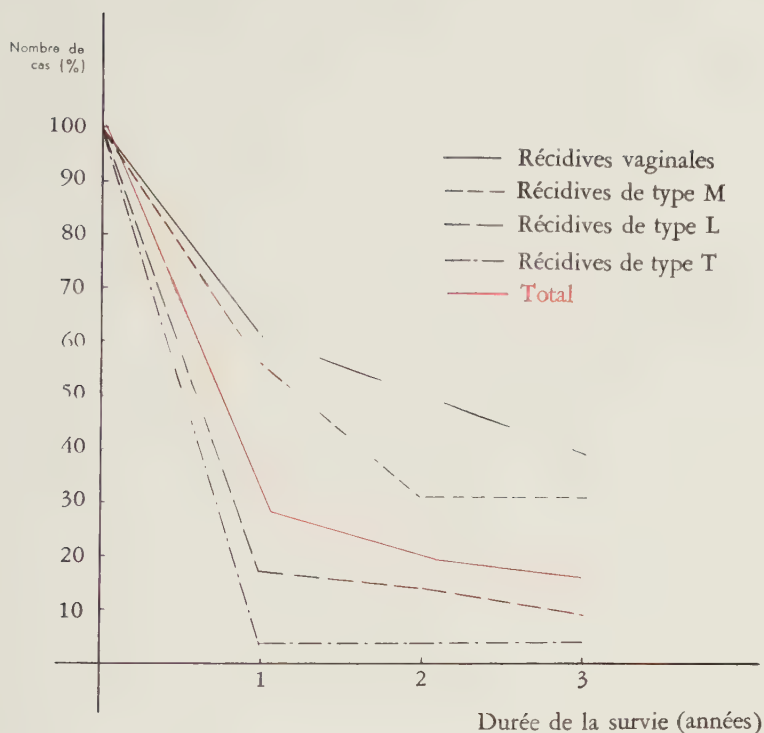


TABLEAU N° IX :

Récidives pelviennes ganglionnaires : 7 cas.

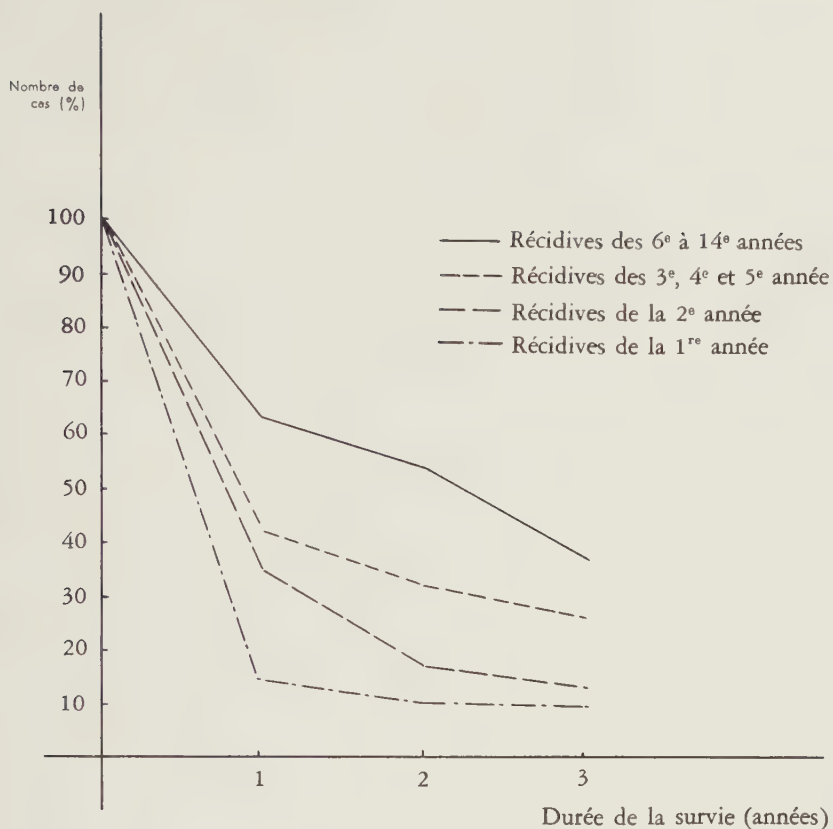
Date d'apparition par rapport au traitement initial et survie à 3 ans

Année	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Nb de cas	3	3					1							
S à 1 an	1	2					1							
S à 2 ans		1					1							
S à 3 ans		1					1							



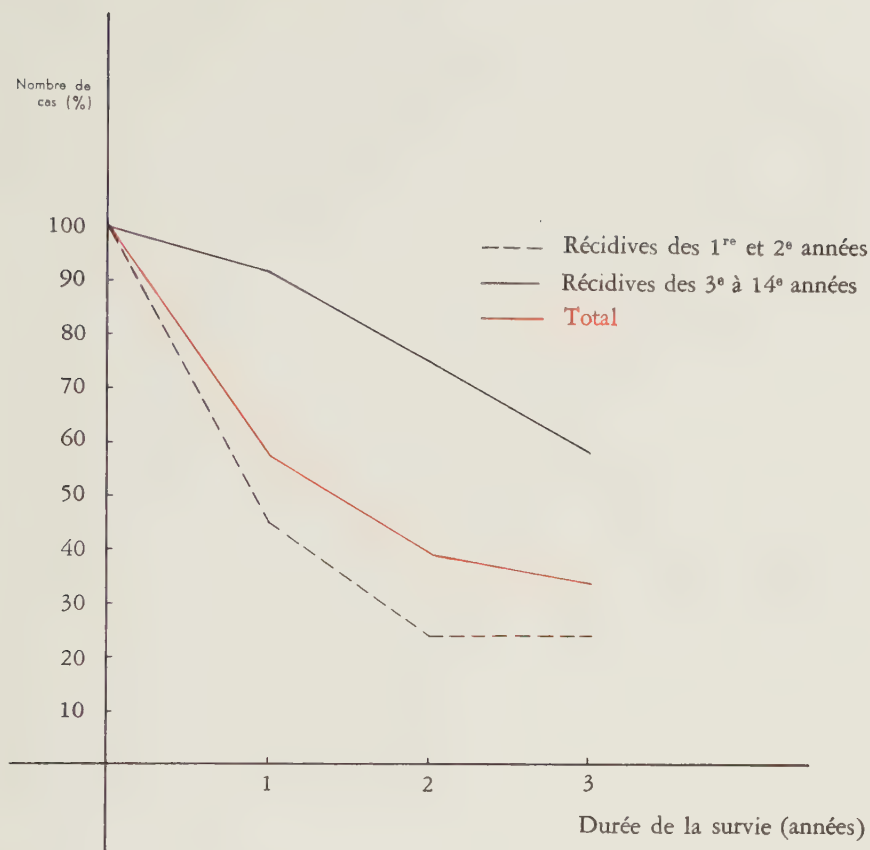
	Nombre de cas	Vivantes à 1 an		Vivantes à 2 ans		Vivantes à 3 ans	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Récidives vaginales et vulvaires	18	11	61,1	9	50,0	7	38,9
Récidives pelviennes de type M	16	9	56,2	5	31,2	5	31,2
Récidives pelviennes de type M avec fistule	8	0					
Récidives pelviennes de type L	35	6	17,4	5	14,3	3	8,6
Récidives pelviennes de type T	27	1	3,7	1	3,7	1	3,7
Récid. ganglionnaires	7	4		2		2	
TOTAL	111	31	27,9	22	19,8	18	16,2

TABLEAU N° X : Durée de la survie à partir de l'apparition de la récidence en fonction de sa localisation.



	Nombre de cas	Vivantes à 1 an		Vivantes à 2 ans		Vivantes à 3 ans	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Récidives de la 1 ^{re} année	58	8	13,8	6	10,3	6	10,3
Récidives de la 2 ^e année	23	8	34,8	4	17,4	3	13,0
Récidives des 3 ^e , 4 ^e et 5 ^e années	19	8	42,1	6	31,6	5	26,3
Récidives des 6 ^e à 14 ^e années	11	7	63,6	6	54,6	4	36,4

TABLEAU N° XI : Durée de la survie à partir de l'apparition de la récidive en fonction de la date de sa survenue.



	Nombre de cas	Vivantes à 1 an		Vivantes à 2 ans		Vivantes à 3 ans	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Récidives des 1 ^{re} et 2 ^e années	29	13	44,8	7	24,1	7	24,1
Récidives des 3 ^e et 14 ^e années	12	11	91,6	9	75,0	7	58,3
TOTAL	41	24	58,5	16	39,0	14	34,1

TABLEAU N° XII : Durée de la survie à partir de l'apparition de la récidive en fonction de la date de sa survenue (formes «curables» seulement).

3) PRONOSTIC.

Le tableau X et le graphique qui l'illustre donne, pour chaque type de récurrence locale, l'évolution du taux de survie jusqu'au troisième anniversaire de la date de sa découverte. Le délai de 3 ans est évidemment trop bref mais certaines récurrences chez les dernières malades de la série ou certaines évolutions très tardives ne bénéficient pas d'un temps de surveillance supérieur. Il n'est également pas tenu compte de la persistance éventuelle de lésions tumorales à chacun des anniversaires.

Malgré ces restrictions, il apparaît qu'il existe une différence nette entre les divers types de récurrences locales tels que nous les avons définis.

Le tableau XI et le graphique qui l'illustre donne pour l'ensemble des récurrences locales l'évolution du taux de survie d'année en année en fonction de leur date d'apparition par rapport au traitement initial. Il apparaît de façon très nette que les récurrences sont d'autant moins «méchantes» qu'elles sont plus tardives. Cette différence de pronostic entre les récurrences précoces et tardives n'est pas due à une différence de répartition des types topographiques. Les tableaux V à IX montrent bien, en effet, qu'à chaque période des suites du traitement les récurrences de tous types s'observent dans les mêmes proportions, mises à part les récurrences pelviennes diffuses qui ne se voient que dans les 5 premières années. En outre, dans les formes qu'on pourrait qualifier de curables (c'est-à-dire les formes vulvaires et vaginales, les formes pelviennes médianes non fistuleuses et les formes ganglionnaires pures), cette différence de pronostic en fonction du délai d'apparition par rapport au traitement initial est encore plus net (tableau XII).

MÉTASTASES A DISTANCE.

Il découle de la définition topographique que nous avons proposée pour les récurrences locales que le terme de métastase à distance englobe tous les cas où se produit une évolution cancéreuse hors du petit bassin. Notons que, si pour les récurrences pelviennes le problème de la relation entre la tumeur primitive et la tumeur secondaire se pose rarement, il en est autrement pour les récurrences extra-pelviennes, viscérales en particulier, pour lesquelles parfois, rien ne permet de trancher entre métastase et deuxième cancer (épithélioma spino-cellulaire du poumon par exemple).

Dans 47 observations, les examens cliniques ou para-cliniques ont permis d'affirmer l'existence d'une métastase (le nombre des contrôles anatomiques est malheureusement très réduit : 2 autopsies - 2 laparotomies). Dans 33 cas la métastase était isolée. Dans 14 cas, elle était associée à une récurrence locale : dans 9 cas, évolution locale et évolution à distance étaient contemporaines, dans 4 cas,

l'évolution pelvienne précédait de 1 à 4 ans l'évolution extra-pelvienne et dans 1 cas seulement, la métastase lointaine annonçait la récurrence locale (ganglion de TROISIER apparu 8 mois avant une récurrence paramétriale).

Nous avons en outre rangé dans la rubrique des évolutions à distance 3 observations de cachexie sans récurrence décelable et 11 observations de «récidives sans récurrence» : nous avons groupé sous ce vocable paradoxal des cas dans lesquels existait un syndrome de compression veineuse, nerveuse ou urétérale et où l'examen n'a jamais pu mettre en évidence de récurrence locale. La mort seule a été retenue comme preuve de malignité. Nous avons pourtant noté que même ce critère n'avait pas une valeur formelle, mais nous avons également souligné que le syndrome de compression pouvait annoncer plusieurs mois à l'avance l'apparition clinique de la récurrence : il peut donc tout aussi bien entraîner la mort avant même que les signes cliniques objectifs ne se manifestent. La pratique de la lymphographie devant ces syndromes de compression sans récurrence cliniquement décelable nous a d'ailleurs appris que les récurrences ganglionnaires hautes en constituaient le plus souvent l'explication.

1) *Chronologie.*

Le tableau n° IV et le graphique qui l'illustre donne la fréquence des métastases cliniquement démontrées en fonction du délai qui sépare leur découverte du traitement initial. On voit que la fréquence des évolutions à distance diminue selon le même mode que celle des récurrences locales avec un pic à la fin de la première demi-décade qui survient là à la quatrième année. On remarque également que l'éventualité de l'apparition d'une métastase à distance au delà de la cinquième année, pour rare qu'elle soit, ne saurait être éliminée.

2) *Classification.*

La figure n° 3 montre la répartition des 66 localisations métastatiques observées chez 47 malades. Il est impossible d'établir un ordre de fréquence en se basant sur une telle série qui ne saurait être comparée aux statistiques d'autopsie. Notons d'ailleurs que si certaines des multiples lésions viscérales décrites dans les séries anatomiques manquent dans notre statistique, les lésions osseuses y sont par contre plus fréquentes qui sont bien plus facilement accessibles à la radiographie «per vivam» qu'à l'inventaire nécropsique.

Ce sont manifestement les récurrences ganglionnaires qui prédominent (20 cas) suivies par les métastases pleuropulmonaires (18 cas), osseuses (16 cas), hépatiques et péritonéales (7 cas), cérébrales (4 cas) et cutanées (1 cas de métastases multiples affectant le type de faux furoncles et au niveau des doigts de faux

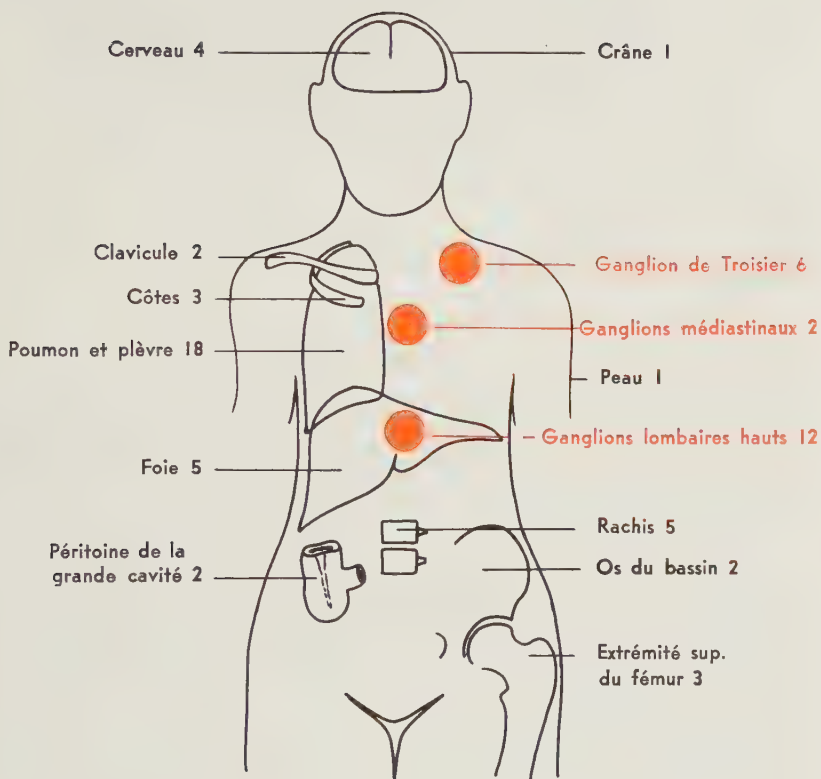


Figure n° 3 : Répartition des localisations métastatiques
(66 localisations chez 47 malades).

panaris : fig. n° 4). Ces métastases peuvent être groupées en catégories lymphogène et hématogène. Nous n'ignorons pas tout ce que cette distinction a d'artificiel : certaines métastases rachidiennes par exemple ne sont que des envahissements par contiguité à partir d'une adénopathie; bien plus, rien ne prouve que les métastases hépatiques proviennent bien d'embols dans la circulation portale et non de perméations lymphatiques rétro-péritonéales. Les métastases «hématogènes» paraissent en majorité (46 contre 20). En tenant compte du fait que les métastases hématogènes sont généralement plus diffuses et en groupant les cas par observations et non par localisations, on arrive au chiffre plus conforme de 17 métastases lymphogènes pour 28 hématogènes et 2 mixtes.

3) *Possibilités thérapeutiques et pronostic.*

La chirurgie théoriquement applicable aux métastases viscérales uniques n'a jamais été entreprise dans cette série. Signalons qu'en 1963, une hémicolectomie droite pour récurrence iléocoecale a été réalisée (DARGENT, COLON et DARGENT, 33) avec un succès hélas peu durable.

La radiothérapie et la chimiothérapie ont été appliquées à un certain nombre de métastases ganglionnaires et osseuses. Aucun succès à 3 ans n'a été obtenu.

En conclusion de ce chapitre consacré à l'étude analytique de l'évolution des cancers invasifs du col traités par l'association radium-chirurgie, nous pouvons dégager 2 notions applicables à l'établissement du pronostic :

- 1) Une femme vivante sans signe d'évolution au 5^{me} anniversaire de la première consultation n'est pas une femme guérie : la possibilité d'apparition d'une métastase, d'une récurrence locale, d'une complication tardive du traitement ou d'un nouveau cancer ne saurait être exclue;
- 2) Une malade présentant une récurrence n'est pas condamnée : le traitement peut donner pour certaines localisations (vulve et vagin, cloisons vésico et recto-vaginales, ganglions rétrocruraux «oubliés») un nombre appréciable de succès et ce d'autant plus que le délai entre le traitement initial et d'apparition de la récurrence est plus long.

Il n'en reste pas moins vrai que la règle qui fait de la survie à 5 ans sans risque d'évolution, un critère de guérison reste statistiquement valable et que la plupart des récurrences (surtout celles qui affectent le tissu cellulaire pelvien ou se développent à distance) conduisent, malgré le traitement, à la mort dans des délais très brefs.



Figure N° 4 : (Observation N° 496) Essaimage néoplasique diffus dans la 2^{me} année après le traitement d'une tumeur cervico-utérine découverte en fin de grossesse chez une femme de 31 ans.

CHAPITRE IV

ENUMERATION DES ELEMENTS DU PRONOSTIC

Les tableaux n^{os} XV à XIX donnent les résultats de l'exploitation de nos cartes perforées. Nous avons totalisé toutes les cartes possédant une même perforation et sélectionné parmi elles celles classées «vivantes à 5 ans» en en retranchant celles répertoriées «vivantes à 5 ans en évolution».

On remarquera que les résultats ne sont pas des résultats bruts.

Nous avons en effet groupé, pour des raisons de commodité de lecture, les chiffres obtenus pour certains éléments ayant une parenté logique. Il en est ainsi par exemple pour les résultats en fonction de l'âge qui sont donnés décade par décade.

Ailleurs ce groupement a été fait en fonction de la similitude des taux de survies. C'est le cas par exemple des résultats en fonction du délai entre le premier symptôme et la première consultation pour lesquels nous avons distingué 3 catégories (3 mois ou moins, plus de 3 mois et moins de 12 mois, 12 mois et plus).

Nous avons ainsi constitué au sein de chaque rubrique un certain nombre de «formes pronostiques».

Les seuils de signification des différences observées entre les taux de survie de chaque forme ont été calculés par le Dr J. SITE que nous sommes heureux de pouvoir remercier.

Après passage au crible de calcul statistique il apparaît que certains éléments n'ont aucune valeur pronostique (ceux recueillis au cours du bilan préopératoire par exemple) et d'autres une valeur nette ou très nette.

Parmi ces derniers trois semblent posséder une haute valeur du fait de l'importance de la chute du taux de survie que détermine leur présence.

- l'extension locale (et le volume tumoral) telle qu'elle peut être déterminée par le premier examen clinique;
- la radio-résistance telle qu'elle peut être jugée sur la persistance de foyers cancéreux vivaces au niveau du col 6 à 8 semaines après la radium-thérapie;

- la lymphophilie telle qu'elle peut être mise en évidence par l'envahissement des ganglions excisés au cours de la lymphadénectomie.

Ce sont les trois «éléments cardinaux du pronostic».

D'autres bien qu'ayant une signification nette ou très nette nous semblent avoir un intérêt secondaire

- soit du fait du petit nombre des formes répondant au critère étudié (formes débutant moins de 2 ans après un accouchement — formes douloureuses);
- soit du fait de l'importance réduite de l'aggravation du pronostic que détermine leur existence (délai entre le premier symptôme et la première consultation-parité).

Ces constatations nous ont amené à conduire notre étude du pronostic de la façon suivante :

Pour chacun des éléments cardinaux nous étudierons successivement

- sa valeur pronostique globale,
- la valeur de chacun de ses caractères,
- la nature de la détérioration du pronostic qu'il entraîne (c'est-à-dire les causes de la mortalité qui lui est imputable),
- les corrélations qu'il possède avec les deux autres facteurs.

Pour les facteurs accessoires nous étudierons dans l'aggravation du pronostic qu'ils déterminent le rôle de chacun des trois éléments cardinaux.

		Nombre de cas		Survies à 5 ans	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
<i>Age</i>	20 à 29 ans	10	1,9	9	
	30 à 39 ans	94	17,7	60	63,8
	40 à 49 ans	176	33,3	103	58,5
	50 à 59 ans	171	32,3	91	53,2
	60 à 69 ans	73	13,8	35	47,9
	P supérieur à 0,10 70 ans et plus	5	0,9	4	
<i>Nombre de grossesses</i>	0	52	10,5	30	57,7
	1 à 3	340	69,0	207	60,9
	P* 4 et plus	101	20,5	47	46,5
<i>Délai dernier accouchement - inf. à 2 ans</i>		40	33,3	19	47,5
P** Premier symptôme (1) sup. à 2 ans		80	66,7	60	75,0

TABLEAU N° XV : Valeur pronostique des données étiologiques.

<i>Délai premier symptôme - Première consultation</i>					
	3 mois ou moins	235	47,1	142	60,4
	plus de 3 mois et moins de 12 mois	185	37,1	94	50,8
P**	12 mois ou plus	79	15,8	51	64,5
<i>Forme clinique</i>	hémorragique	70	13,2	39	55,7
	infectée	48	9,1	25	52,1
	douloureuse	10	1,9	0	

TABLEAU N° XVI : Valeur pronostique des données cliniques.

(1) Femmes de moins de 50 ans chez lesquelles le délai dernier accouchement — premier symptôme est connu.

		Nombre de cas		Survies à 5 ans	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
<i>Forme anatomique</i>	formes de l'endocol	52	9,9	34	65,4
	formes de l'exocol : bourgeonnante	116	24,0	82	70,7
	ulcérée	25	5,2	18	72,0
	infiltrante	42	8,7	15	35,7
	mixte	202	47,8	127	62,9
<i>Extension locale</i>	Stade I	183	36,6	127	69,4
	Stade II	290	58,0	155	53,4
	Stade III	27	5,4	4	14,8
<i>Volume apparent</i>	important	222	42,0	109	49,1
	peu important	307	58,0	193	62,9
<i>Cancers sur moignon d'HST</i>	oui	39	7,4	23	59,0
	non	490	92,6	279	56,9
<i>Formes histologiques</i>	adéno-carcinomes	29	5,5	15	51,7
	épithéliomas baso-cellulaires	22	4,2	14	63,6
	autres formules	478	90,3	273	57,1

TABLEAU N° XVII : Valeur pronostique des données anatomiques recueillies au premier examen.

<i>UIV</i>	pathologique	20	6,8	9	45,0
P supérieur à 0,10	normale	276	93,2	150	54,3
<i>Cystoscopie</i>	pathologique	11	10,6	2	18,2
P supérieur à 0,10	normale	93	89,4	49	52,7
<i>Numération globulaire</i>	anémie	109	44,5	57	52,3
P supérieur à 0,10	pas d'anémie	136	55,5	83	61,0
<i>Groupe sanguin</i>	A	158	48,6	93	58,9
	B	25	7,7	16	64,0
	AB	9		3	
	0	133	40,9	69	51,9
<i>Facteur Rhésus</i>	+	242	82,3	130	53,7
P supérieur à 0,10	—	52	17,7	30	57,7

TABLEAU N° XVIII : Valeur pronostique des données recueillies au cours de l'inventaire pré-opératoire.

		Nombre de cas		Survies à 5 ans	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
<i>Ganglions ilio-pelviens</i> P**	envahis	168	31,8	42	25,0
	non envahis	361	68,2	260	72,0
<i>Col</i> P**	non stérilisé	123	23,2	44	35,8
	stérilisé	406	76,8	258	63,5

TABLEAU N° XIX : Valeur pronostique des données anatomiques recueillies grâce à l'intervention.

P = Seuil de signification

P supérieur à 0,10 = résultat non significatif

P* = P inférieur ou égal à 0,5 = résultat significatif

P** = P inférieur ou égal à 0,01 = résultat très significatif.

CHAPITRE V

PRONOSTIC EN FONCTION DE L'EXTENSION LOCALE

STADE « CLINIQUE »

Le simple bon sens indique que les formes limitées sont moins graves que les formes étendues. Nous verrons que le bon sens peut se trouver en défaut mais il n'en reste pas moins que l'extension locale constitue le premier des éléments du pronostic : premier de par son importance, et premier dans l'ordre chronologique puisqu'il peut être établi dès l'examen clinique initial. A cette détermination de base, sujette à de multiples causes d'erreurs, viendront s'ajouter les renseignements tirés des examens radiologiques et endoscopiques et ceux recueillis au cours de l'inventaire à ventre ouvert.

I) VALEUR PRONOSTIQUE DU STADE CLINIQUE

Enoncer en 1966 que le pronostic du cancer du col est fonction du stade clinique paraît un monstrueux truisme. Rappelons cependant que la définition des stades cliniques n'est pas née du jour au lendemain et qu'elle a mis longtemps à s'imposer, qu'elle a été plusieurs fois remaniée et qu'elle mérite probablement d'être encore modifiée. La première classification, née de la nécessité impérieuse de trouver un langage commun aux radiothérapeutes et aux chirurgiens, fut établie en 1922 par la SDN. La classification actuellement en vigueur date de 1950.

Stade I : le cancer est strictement limité au col;

Stade II : le cancer s'étend au delà du col mais sans atteindre la paroi pelvienne;

le cancer envahit le vagin mais sans atteindre son 1/3 inférieur;

Stade III : le cancer atteint la paroi pelvienne (au toucher rectal, il n'y a pas d'espace « libre de cancer » entre la tumeur et la paroi);

le cancer envahit le tiers inférieur du vagin;

Stade IV : le cancer envahit la vessie ou le rectum, ou les deux, ou dépasse les limites du pelvis.

Rappelons qu'elle a remplacé celle de 1938 qui distinguait :

- les stades II : paramètre, vagin et corps;
- les stades III : paramètre, vagin et métastase pelvienne isolée.
- les stades IV : vessie, rectum et dissémination à distance.

Rappelons également qu'elle est uniquement clinique et que les découvertes opératoires, pour importantes qu'elles soient du point de vue pronostic, ne doivent, en aucun cas, faire modifier la classification initiale.

Le tableau n° XX donne la répartition de nos observations en fonction de la classification actuellement en vigueur. On remarquera la nette prédominance des Stades II (58 % contre 36,6 % de Stades I et 5,4 % de Stades III, en se basant sur les 500 cas où le Stade clinique est précisé). Ce phénomène est le reflet du mauvais recrutement qui est, en France, le lot de tous les centres anticancéreux auxquels sont adressés de préférence les mauvais cas. Elle est également l'indice d'un mode de sélection opératoire radicalement différent de celui des instituts où la chirurgie pure constitue le traitement de choix et où on pousse le plus possible les indications opératoires pour les Stades I alors que pour les Stades II on confie plus facilement les « mauvais risques » à la physiothérapie. Au centre anticancéreux de Lyon, au contraire, devant une contre-indication opératoire relative, la chirurgie est volontiers refusée pour les formes limitées alors que, pour les formes étendues, on préférera courir le risque de l'intervention dont l'indication carcinologique est plus impérieuse.

Le tableau n° XX donne également les résultats à 5 ans en fonction du stade clinique. On voit, bien sûr, que la détérioration est nette en passant d'un stade à l'autre. Il faut cependant remarquer que la marge entre les taux de survies à 5 ans aux Stades I et II est beaucoup moins étendue dans notre statistique que dans les autres statistiques françaises et étrangères et noter que si nos résultats semblent, dans l'ensemble, moins bons que ceux des autres instituts, cette différence qui est importante au Stade I devient faible au Stade II et plus encore au Stade III (tableau n° XXIII) : nous donnerons plus loin l'explication de ce phénomène.

II) VALEUR PRONOSTIQUE DES CARACTÈRES DE L'EXTENSION LOCALE.

La valeur pronostique du stade clinique tel qu'il est défini par la classification de 1950 étant posée, nous avons cherché à analyser le rôle des différents caractères de l'extension locale : volume des lésions et siège de l'extension.

	Vivantes à 5 ans		Vivantes à 5 ans en évolution		Mortes d'évolution		Mortes de cause inconnue		Mortes du fait du traitement		Mortes d'affection intercurrente		Perdues de vue		TOTAL	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Stade I	127	69,4	5	2,7	29	15,8	4	2,3	11	6,0	2	1,1	5	2,7	183	36,6
Stade II	155	53,4	9	3,1	68	23,4	16	5,6	30	10,3	8	2,8	4	1,4	290	58,0
Stade III	4	14,8			16	59,3	1	3,7	5	18,5			1	3,7	27	5,4
Stade non précisé	16				10		2		1						29	
TOTAL	302	57,1	14	2,6	123	23,3	23	4,3	47	8,9	10	1,9	10	1,9	529	

TABLEAU N° XX : Pronostic en fonction de l'extension locale telle qu'elle est définie par la classification internationale

VOLUME DES LESIONS.

Il s'agit, à priori, d'un caractère facilement mesurable. En fait, si la mensuration en centimètres est possible pour les petites ulcérations cervico-vaginales, il n'en est pas de même dans les autres formes où l'appréciation devient très subjective. Nous avons répertorié tous les cas où le premier examinateur (Docteur DARGENT ou Docteur PAPILLON) avait accompagné la description de la lésion initiale de l'adjectif « volumineux » (ou d'un équivalent). Le tableau n° XVII montre que la présence de ce caractère fait passer le taux de survies à 5 ans de 62,2 % (109/222) pour les formes de petites dimensions à 49,1 % (193/307) pour les formes volumineuses. En poussant plus loin l'analyse, on voit que l'incidence du volume sur le pronostic est nette pour le Stade I : 73,8 % (90/122) de survies à 5 ans pour les formes de petites dimensions contre 60,6 % (37/61) pour les formes volumineuses. Elle est par contre nulle pour les Stades II et III.

Ces constatations concordent partiellement avec celles de WOLFF (57). Pour cet auteur, les taux de survies à 3 ans passent au Stade I de 92 % (sur 146 cas) lorsque la lésion est « petite » à 70 % (sur 47 cas) lorsqu'elle est « importante ». Au Stade II les mêmes taux passent de 76 à 64 % (sur 187 et 226 cas) : la différence est moins nette mais reste significative. Au Stade III le volume ne joue plus aucun rôle.

CARACTERES TOPOGRAPHIQUES DE L'EXTENSION LOCALE.

Notons, en guise d'introduction, que WOLFF (57) estime que la valeur pronostique des caractères topographiques de l'extension locale est nulle pour le Stade II et faible pour le Stade III.

On verra que nos constatations vont à l'encontre des déductions de cet auteur.

Le tableau n° XXI donne les résultats de la segmentation des Stades II et III en fonction de la classification de 1938. Aucune déduction ne peut être tirée des chiffres peu importants obtenus pour le Stade III. Pour le Stade II, par contre, il apparaît que :

- l'envahissement isolé du dôme vaginal est près de 3 fois plus fréquent que celui isolé des paramètres;
- l'extension aux paramètres comporte une gravité légèrement supérieure à l'extension au dôme vaginal (49,1 % de survies à 5 ans — 56/114 — contre 55,7 — 88/158 —, en comptant tous les cas où il y a atteinte du paramètre, qu'elle soit isolée ou associée à une atteinte du dôme vaginal). Cette détério-

	Nombre de cas		Vivantes à 5 ans	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Stade II vagin	158	58,1	88	55,7
Stade II paramètre	52	19,1	30	57,7
Stade II vagin + paramètre	62	22,8	26	41,9
Stade II non précisé	18		11	
TOTAL	290		155	53,4

TABLEAU N° XXI : Pronostic des Stades II en fonction de la classification de 1938.

	Nombre de cas		Survies à 5 ans	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Paramètre droit	50	36,8	22	44,0
Paramètre gauche	56	41,2	26	46,4
Un seul paramètre	106	77,9	48	45,3
Deux paramètres	30	22,1	12	40,0
TOTAL	136		60	44,1

TABLEAU N° XXII : Pronostic dans les formes des Stades II et III avec infiltration des paramètres.

ration du pronostic qu'entraîne l'atteinte du paramètre est moins nette que celle annoncée par la majorité des auteurs dont KOTTMEIER (54) qui voit passer le taux de survies à 5 ans au Stade II de 64,2 % à 46 % selon que les paramètres sont libres ou infiltrés.

- l'atteinte simultanée du dôme vaginal et des paramètres abaisse sensiblement le taux de survies à 5 ans ce qui revient à dire que, si au Stade II le volume des lésions extériorisées dans le vagin ne joue aucun rôle, le «volume réel» intervient par contre de façon assez nette.

Pour étudier de plus près le retentissement de chacun des caractères topographiques de l'envahissement péri-cervical sur le pronostic, nous avons répertorié toutes les observations où était touché l'un ou l'autre des 6 pôles d'extension prévus sur nos cartes perforées (paramètre droit, paramètre gauche, cul de sac vaginal droit, gauche, antérieur, postérieur) et ce, sans nous soucier du fait que les 5 autres soient ou ne soient pas intéressés. Cette enquête ne porte que sur 295 des 324 cas de Stades II et III, 29 observations ayant dû être éliminées où les lésions n'étaient pas décrites avec une précision suffisante.

Notons d'abord que ce mode de calcul confirme que l'extension au dôme vaginal est manifestement plus fréquente que l'infiltration des paramètres : 81,0 % des cas (239/295) contre 46,1 % (136/295).

En ce qui concerne *l'extension aux paramètres* (tableau n° XXII), il apparaît que :

- le paramètre gauche est plus souvent touché : cette constatation corrobore celles de plusieurs des auteurs (CHARDOT, MATTHEIEM) ayant participé au colloque sur les éléments du pronostic des tumeurs malignes du col utérin organisé à l'Institut Gustave ROUSSY en octobre 1963 (50). Elle s'inscrit dans l'ordre de cette curieuse loi naturelle qui fait prédominer certaines affections du côté gauche (cancer du sein par exemple). L'explication serait fournie ici par les circonstances obstétricales : de même que les présentations foetales gauches sont environ 2 fois plus fréquentes que les droites, les déchirures du col siègeraient avec prédilection du côté gauche et par voie de conséquence le cancer du col également, dont elles sont souvent le point de départ;
- le côté de l'infiltration n'a aucune incidence pronostique;
- l'infiltration des 2 paramètres est plus grave que l'infiltration unilatérale.

Cette notion rejoint celle de la valeur pronostique du «volume réel» de la lésion.

En ce qui concerne *l'extension au dôme vaginal*, nous avons également constaté cette prédominance des lésions gauches qui n'a, là encore, aucune incidence pronostique.

Deux éléments interviennent par contre assez nettement :

- le degré de l'envahissement : nous avons dans le tableau n° XXIII classé nos observations en fonction du nombre de culs de sacs envahis. Il apparaît nettement que plus l'envahissement vaginal est étendu plus le taux de survies à 5 ans est bas. Ce phénomène concorde avec les constatations déjà faites sur la valeur pronostique du «volume réel»;
- le plan d'envahissement : nous avons, dans le tableau n° XXIV, groupé nos observations en fonction de la topographie horaire des culs de sac envahis. La rubrique «plan frontal» comporte tous les cas où se trouvaient envahis uniquement les culs de sac latéraux (l'un ou l'autre ou les deux) et la rubrique «plan sagittal» tous ceux où étaient touchés exclusivement les culs de sac antérieur ou postérieur (l'un ou l'autre ou les deux). Il en ressort que :

1) L'envahissement sagittal, bien que moins fréquent que le frontal, s'observe dans près de 45 % des cas (en comptant les envahissements «mixtes»). Cette constatation recoupe celles de plusieurs pathologistes :

— HENRIKSEN (53), qui a pu en 1960 constituer une série exceptionnelle de 66 cas d'autopsies de femmes porteuses d'un cancer du col au Stade I (non traité dans 49 cas) et mortes d'une affection sans relation avec le cancer, constate que la présence d'éléments néoplasiques dans les cloisons recto et vésico vaginales est aussi fréquente que l'envahissement des lymphatiques para-métriaux et para-cervicaux (5 cas respectivement).

— FRIEDEL (51) après examen de 19 pièces d'hystérectomie élargie ou d'éviscération pelvienne coupées en totalité par tranches de 20 microns conclue également que l'envahissement dans le sens antérieur ou postérieur est aussi fréquent si ce n'est davantage que l'envahissement latéral. Il estime (et il démontre) que cet envahissement sagittal se fait le long des nerfs para-sympathiques qui flanquent latéralement la jonction cervico-vaginale.

2) L'envahissement frontal est plus grave que l'envahissement sagittal, ce qui est assez logique si on considère l'extension aux culs de sac latéraux comme le premier pas sur la route de l'envahissement des ganglions latéro pelviens.

Au terme de cette étude, il apparaît que les caractères topographiques à proprement parler de l'extension péricervicale interviennent peu (envahissement vaginal ou paramétrial) ou pas du tout (côté de l'envahissement). Par contre, le «volume réel» de l'ensemble des lésions utérines et péri-utérines a une influence

	Nombre de cas		Survies à 5 ans	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Degré I	158	66,1	85	53,8
Degré II	58	24,3	26	44,8
Degré III	8	3,3	3	37,5
Degré IV	15	6,3	4	26,7
TOTAL	239		118	49,4

TABLEAU N° XXIII : Pronostic dans les formes des Stades II et III avec envahissement du dôme vaginal en fonction du degré d'extension (nombre de culs de sac envahis).

	Nombre de cas		Survies à 5 ans	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Frontal	133	55,6	71	43,1
Sagittal	62	25,9	33	53,4
Mixte	44	18,5	14	53,2
TOTAL	239		118	49,4

TABLEAU N° XXIV : Pronostic dans les formes des Stades II et III avec envahissement du dôme vaginal en fonction du plan d'extension.

manifeste. Cette constatation nous a permis d'établir au sein des Stades I et II de la classification internationale une *échelle de gravité* :

Stade I

- lésion peu volumineuse : 73,8 % de «guérisons» (90/122);
- lésion volumineuse : 60,6 % de «guérisons» (37/61).

Stade II

- atteinte isolée d'un paramètre : 60,0 % de «guérisons» (24/40);
- atteinte isolée d'un cul de sac vaginal : 57,6 % de «guérisons» (68/118);
- atteinte isolée des 2 paramètres : 50,0 % de «guérisons» (6/12);
- atteinte isolée de plusieurs culs de sac vaginaux : 50,0 % de «guérisons» (20/40);
- atteinte simultanée d'un seul cul de sac vaginal et des paramètres (1 ou 2) : 48,6 % de «guérisons» (17/35);
- atteinte simultanée de plusieurs culs de sac vaginaux et des paramètres (1 ou 2) : 33,3 % de «guérisons» (9/27).

Il apparaît donc que les lésions volumineuses du Stade I sont aussi graves que certaines lésions du Stade II (il est bien évident, du reste, qu'une tumeur infiltrant l'ensemble du col utérin sans en dépasser, en apparence du moins, les limites, est plus grave que la petite ulcération siégeant au niveau d'une commissure et débordant sur le cul de sac vaginal). De même, il est manifeste qu'existent au sein du Stade II 3 catégories pronostiques très tranchées en fonction de l'étendue de l'extension péricervicale. Ces constatations nous ont amené à définir cinq «*degrés de malignité*» (fig. n° 5) :

Degré I : formes peu volumineuses du Stade I;

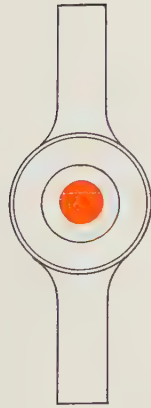
Degré II : formes volumineuses du Stade I et formes du Stade II avec atteinte isolée d'un paramètre ou d'un cul de sac vaginal,

Degré III : formes du Stade II avec atteinte isolée des 2 paramètres ou de plusieurs culs de sac vaginaux ou atteinte simultanée d'un seul cul de sac vaginal et des paramètres (1 ou 2);

Degré IV : formes du Stade II avec atteinte simultanée de plusieurs culs de sac vaginaux et des paramètres (1 ou 2);

Degré V = Stade III.

Le tableau n° XXV donne la répartition de nos 529 cas en fonction de cette graduation (les pourcentages ont été calculés en retranchant du nombre total les



Degré I : 74 % de survies à 5 ans (90/122).



Degré II : 59 % de survies à 5 ans (129/219).



Degré III : 49 % de survies à 5 ans (43/87)



Degré IV : 33 % de survies à 5 ans (9/27).



Degré V : Stade III : 15 % de survies à 5 ans (4/27).

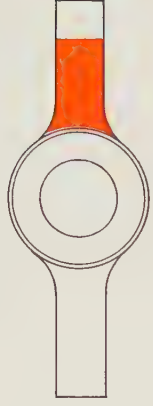


FIGURE N° 5 : les 5 «Degrés» d'extension locale.

	Vivantes à 5 ans		Vivantes à 5 ans en évolution		Mortes d'évolution		Mortes de cause inconnue		Mortes du fait du traitement		Mortes d'affection intercurrente		Perdus de vue		TOTAL	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Degré I	90	73,8	2	1,6	15	12,3	3	2,5	7	5,7	2	1,6	3	2,5	122	25,3
Degré II	129	58,9	6	2,7	48	21,9	10	4,6	16	7,3	5	2,3	5	2,3	219	45,4
Degré III	43	49,4	4	4,6	21	24,1	6	6,9	9	10,3	3	3,5	1	1,2	87	18,0
Degré IV	9	33,3	1	3,7	9	33,3	1	3,7	7	26,0					27	5,6
Degré V	4	14,8			16	59,3	1	3,7	5	18,5			1	3,7	27	5,6
Degré non précisé	27		1		14		2		3						47	
TOTAL	302		14		123		23		47		10		10		529	

TABLEAU N° XXV : Pronostic en fonction de l'extension locale telle qu'elle est définie par la classification en «Degrés» que nous avons établie.

	Nombre de cas suivis	Récidives		Métastases	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Stade I	161	25	15,5	12	7,5
Stade II	232	56	24,1	34	14,6
Stade III	20	13	65,0	4	20,0
Stade non précisé	26	6			
TOTAL	439	100	22,8	55	13,9

TABEAU N° XXVI : Récidives et métastases dans les 5 premières années en fonction de l'extension locale telle qu'elle est définie par la classification internationale.

	Nombre de cas suivis	Récidives		Métastases	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Degré I	107	12	11,2	7	6,5
Degré II	183	35	19,1	25	13,7
Degré III	68	20	29,4	9	13,2
Degré IV	19	8	42,1	3	15,8
Degré V	20	13	65,0	4	20,0
Degré non précisé	42	12		7	
TOTAL	439	100	22,8	55	13,9

TABEAU N° XXVII : Récidives et métastases dans les 5 premières années en fonction de l'extension locale telle qu'elle est définie par la classification en «Degrés» que nous avons établie.

45 observations où la description des lésions n'était pas suffisamment précise pour en permettre la classification). Ce tableau donne également les résultats du traitement en fonction du «Degré» d'extension : on voit que l'éventail est à la fois plus ouvert et plus progressif que celui des stades classiques.

III) CAUSES DE LA MORTALITÉ EN FONCTION DU STADE CLINIQUE.

La mortalité par complication du traitement augmente comme on pouvait s'y attendre avec le Stade.

La mortalité par évolution cancéreuse secondaire est, elle aussi, très nettement influencée par le Stade et d'une façon très directe comme le montre le tableau n° XXV établi en fonction de la classification que nous avons définie.

Nous avons cherché à analyser de plus près ce phénomène en étudiant pour chaque Stade ou Degré la fréquence des récurrences et métastases au cours de la première demi-décade suivant le traitement. Les résultats sont groupés dans les tableaux n° XXVI et n° XXVII. (Rappelons que les pourcentages sont établis en se basant sur le nombre de cas suivis c'est-à-dire en retranchant du nombre total des malades celles mortes du fait du traitement et du fait d'une affection intercurrente ou non connue). Il apparaît que :

- la fréquence des évolutions secondaires locales ou à distance augmente de façon évidente avec le stade;
- le stade clinique intervient plus nettement sur la fréquence des récurrences locales que sur celle des métastases à distance : ce phénomène est plus net dans notre classification, plus sensible que la classification internationale, où l'on voit la fréquence des récurrences locales augmenter de 10 % entre les degrés II et III et de 13 % entre les degrés III et IV alors que la fréquence des métastases à distance reste stationnaire.

Poussant plus loin l'analyse, nous avons cherché à savoir si les caractères topographiques de l'extension locale intervenaient sur la fréquence et le type des évolutions secondaires. Les résultats de cette enquête sont résumés dans le tableau n° XXVIII qui permet de constater que :

- les formes à extension paramétriale font plus de récurrences que les formes à extension vaginale;
- les formes à extension vaginale font proportionnellement plus de récurrences vulvo-vaginales ou pelviennes médianes (c'est-à-dire de récurrences relativement curables);
- la fréquence et le type des métastases à distance ne sont pas influencés par les caractères topographiques de l'extension locale.

	Nombre de cas suivis	Récidives locales		Récidives vaginales et pélviques M		Métastases		Métastases lymphogènes	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Extension vaginale	185	55	29,7	23	45,1	22	11,9	5	22,7
Extension paramétriale	99	36	36,4	13	38,2	12	12,1	2	16,7

TABLÉAU N° XXVIII : Fréquence et type des récurrences et métastases dans les formes des Stades II et III avec envahissement du dôme vaginal ou des paramètres.

En conclusion, dans la détérioration du pronostic qu'entraîne la progression de l'extension locale interviennent 2 facteurs :

- l'un accessoire d'ordre topographique : l'extension para-métriale semble plus grave que l'extension vaginale;
- l'autre primordial, d'ordre volumétrique : c'est essentiellement le volume réel des lésions utérines et péri-utérines qui conditionne le pronostic. La classification que nous avons établie rend compte de ce facteur avec plus de précision que la classification internationale.

La valeur de l'extension locale étant ainsi définie, il importe de savoir si elle intervient seule où si les deux autres facteurs cardinaux du pronostic n'interfèrent pas avec elle : or il apparaît que radio-résistance et lymphophilie augmentent avec le stade, ce qui explique en grande partie l'incidence pronostique de ce dernier, mais peuvent également s'observer dans les formes limitées ce qui rend compte de l'évolution défavorable de certains cancers paraissant au premier examen avoir un bon pronostic.

IV) RELATION EXTENSION LOCALE - RADIO-RESISTANCE ET RELATION EXTENSION - LOCALE LYMPHOPHILIE.

Le tableau n° XXIX^{*} donne la fréquence en fonction du Stade de l'envahissement ganglionnaire et de la radio-résistance (telle qu'on peut la juger sur la persistance de lésions cancéreuses vivaces au niveau du col à l'examen histologique de la pièce d'hystérectomie).

1) En ce qui concerne la *radio-résistance*, on remarque que l'augmentation des cas T + (col non stérilisé) est très nette quand on passe d'un Stade au Stade supérieur. Notons que la même progression s'observe dans la classification par degrés (13,1 % de T + au Degré I - 21,5 au Degré II - 32,2 au Degré III - 40,7 au degré IV et 48,1 au Degré V). Notons en outre que les formes à extension paramétriale paraissent moins radio-sensibles (33,1 % de T + : 45/136) que celles à extension vaginale (27,6 % de T + : 66/239).

2) En ce qui concerne la *lymphophilie*, on remarque également que l'augmentation du nombre des cas N + (ganglions envahis) est très nette quand on passe d'un Stade à l'autre.

Insistons ici sur la très grande fréquence de l'envahissement ganglionnaire dans notre série. Le tableau n° XXX que nous avons établi en totalisant les résultats de 21 statistiques récentes de lymphadénectomie que nous avons person-

	STADE I		
	Nombre de cas	N +	
		Nombre de cas	%
BOTELLA-LLUSIA (58) 1962			
BRUNSCHWIG (59) 1961	202	27	13
CARTER (66) 1958	178	21	14
CHERRY (61) 1953	140	71	34
CLAIRBORNE (62) 1960	91	8	8,9
DAO-DUC-HOAHN (63) 1961	35	15	42,8
GORTON (64) 1953	51	1	9,8
GRAY (65) 1958	72	5	11,3
KISTNER (66) 1957	85	11	12,9
LANGE (67) 1962	146	42	28,8
MAC-CALL (68) 1963	29	4	13,8
MAGARA (69) 1954	68	9	13,2
MEIGS (70) 1955	231	41	18
MITANI (71) 1962	63	19	30,2
MORTON (72) 1964	70	13	17,1
PARSONS (73) 1960	46	6	12,2
RAUSCHNER (74) 1959	365	31	8,5
RIVA (75) 1961	210	40	19
ROCHET (76) 1964	132	19	18
RUTLEDGE (72) 1958			
WELCH (78) 1961	115	14	12,2
TOTAL	2.329	397	17,0
CENTRE L. BERARD	183	48	26,2

TABLEAU N° XXX : Fréquence de l'envahissement ganglionnaire lymphadénectomie.

STADE II			STADE III		
Nombre de cas	N +		Nombre de cas	N +	
	Nombre de cas	%		Nombre de cas	%
			60	15	33
314	64	30	47	21	46
88	27	43	9	3	
73	25	51			
26	7	26,9			
42	16	38,0	8	3	
130	23	17,7			
40	7	38,2			
20	7	30,0			
32	14	43,8			
11	3	27,3			
51	20	39,2	64	40	62,5
109	44	40	4	3	
134	40	29,8	41	19	46,3
41	10	22	4	0	
179	50	27,9	5	3	
57	20	35	22	14	64,3
93	22	29	16	9	64
			100	22	22,0
43	9	20,9	9	3	
1.483	408	27,5	389	155	39,8
290	99	34,1	27	13	48,2

en fonction du Stade dans 21 statistiques récentes de

nellement consultées montre, en effet, que le taux moyen des cas N + s'établit à chaque Stade nettement en dessous de ceux que nous avons observés. Notons que certaines d'entre elles sont établies sur des examens histologiques de coupes sériées qui donnent des résultats bien sûr très supérieurs à ceux de l'examen de routine tel qu'il a été pratiqué longtemps dans notre série. La différence entre notre taux de N + et celui des autres instituts en est d'autant plus frappante. Bornons-nous ici à la constater; nous en donnerons l'explication et en exposerons les conséquences plus loin.

Le facteur volume intervient manifestement comme le montre la progression du taux de N + quand on passe d'un Degré à l'autre : 22,9 % pour le Degré I, 30,1 % pour le Degré II, 43,7 % pour le Degré III, 33,3 % pour le Degré IV et 48,2 % pour le Degré V. On voit que l'augmentation est régulière, l'anomalie observée pour le Degré IV ne pouvant s'expliquer autrement que par l'intervention du hasard. Plusieurs auteurs ont, du reste, souligné cette augmentation de la fréquence de l'envahissement ganglionnaire avec l'augmentation du volume de la tumeur. Parmi eux :

— LANGE (55) observe 11 % de métastases ganglionnaires lorsque les lésions cervicales mesurent moins d'1 centimètre contre 26 % lorsqu'elles sont entre 1 et 3 centimètres et 47,1 % lorsqu'elles dépassent 3 centimètres.

Le facteur topographique intervient également mais à un degré moindre : 34,6 % de N + (47/136) dans les formes à extension paramétriale contre 31,8 % dans les formes à extension vaginale.

De nombreux auteurs ont souligné la plus grande fréquence des envahissements ganglionnaires en présence d'une infiltration du paramètre. Citons le dernier travail sur cette question :

— BEYER et MURPHY (48) en 1965 après sections sériées dans les 3 plans de l'espace, de 82 pièces d'hystérectomie élargie, notent que dans les 8 cas où les ganglions étaient envahis, la tumeur cervicale débordait sur le paramètre.

Poussant plus loin l'analyse, nous avons cherché à savoir dans quelle mesure l'extension des lésions locales se reflétait dans l'extension des métastases ganglionnaires. Le tableau n° XXXI donne les résultats de ces recherches et montre qu'en passant d'un Stade au Stade supérieur, on voit augmenter dans les cas N + la fréquence des envahissements massifs (envahissements évidents macroscopiquement) diffus (envahissement de plusieurs ganglions) et bilatéraux.

	Nombre de cas	T +		N +	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Stade I	183	32	17,5	48	26,2
Stade II	290	72	24,8	99	34,1
Stade III	27	13	48,2	13	48,2
Stade non précisé	29	6		8	
TOTAL	529	123	23,2	168	

TABLEAU N° XXIX : Fréquence de la persistance de foyers tumoraux au niveau du col (T+) et de l'envahissement ganglionnaire (N+) en fonction de l'extension locale telle qu'elle est définie par la classification de 1950.

	Nombre de cas	Envahissement massif		Envahissement diffus		Envahissement bilatéral	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Stade I	46	31	67,4	25	53,3	16	34,8
Stade II	93	66	71,0	64	68,8	45	48,4
Stade III	13	10	76,9	11	84,6	7	53,8
Stade non précisé	8	6		7		3	
TOTAL	160	113		107		71	

TABLEAU N° XXXI : Caractère de l'envahissement ganglionnaire en fonction de l'extension locale telle qu'elle est définie par la classification de 1950.

V) RESERVES SUR LA VALEUR PRONOSTIQUE DU STADE CLINIQUE.

Les réserves qu'on peut faire sur la valeur pronostique du stade clinique sont de deux ordres :

1) Il est impossible par l'examen clinique d'apprécier de façon exacte l'extension locale d'une tumeur du col;

2) A supposer que le volume des lésions utérines et péri-utérines puisse être déterminé de façon précise, cette détermination :

- ne constitue qu'un «instantané» de l'histoire naturelle de la lésion et ne rend pas compte de son évolutivité,
- néglige les 2 autres facteurs cardinaux du pronostic dont le rôle au sein de chaque stade est déterminant.

1° L'extension locale ne permet pas de prévoir radio sensibilité et lymphophilie.

Nous avons bien noté que le taux des cas T + et N + augmentait de façon géométrique avec le Stade. Mais il faut insister sur le fait qu'il existe un certain nombre de formes localement étendues qui sont radio-curables et non lymphophiles alors que certaines formes limitées ne seront pas stérilisées par la curie-thérapie et se révéleront accompagnées d'un envahissement ganglionnaire.

Ce sont cette radio-résistance imprévisible et cette extension latente qui rendent compte du pourcentage irréductible d'échecs que comporte le traitement du cancer du col au Stade I : telle est entre autres l'opinion des auteurs français ayant participé à la réunion des chefs de centre anticancéreux de janvier 1948 (56) : BACLESSE, S. LABORDE, MOULONGUET, DUCUING, IMBERT, J. BAUD, TAILLEFER, GRICOUROFF et GIBERT.

Parmi les travaux anatomiques concernant l'extension latente dans certains cas du Stade I, citons à nouveau le remarquable travail d' :

— HENRIKSEN (53) : l'autopsie de 66 femmes porteuses d'un cancer du col au Stade I et mortes d'une affection intercurrente révèle chez 13 d'entre elles une évolution à distance. On est frappé par la multitude des localisations possibles de cet essaimage latent qui peut atteindre jusqu'aux ganglions lombo-aortiques (1 cas). Cette constatation est bien illustrée par le dessin très évocateur imaginé par l'auteur et que nous reproduisons ci-contre (figure n° 6).

2°) L'extension locale telle qu'on la constate au premier examen ne permet pas de juger le «tempo évolutif» de la tumeur.

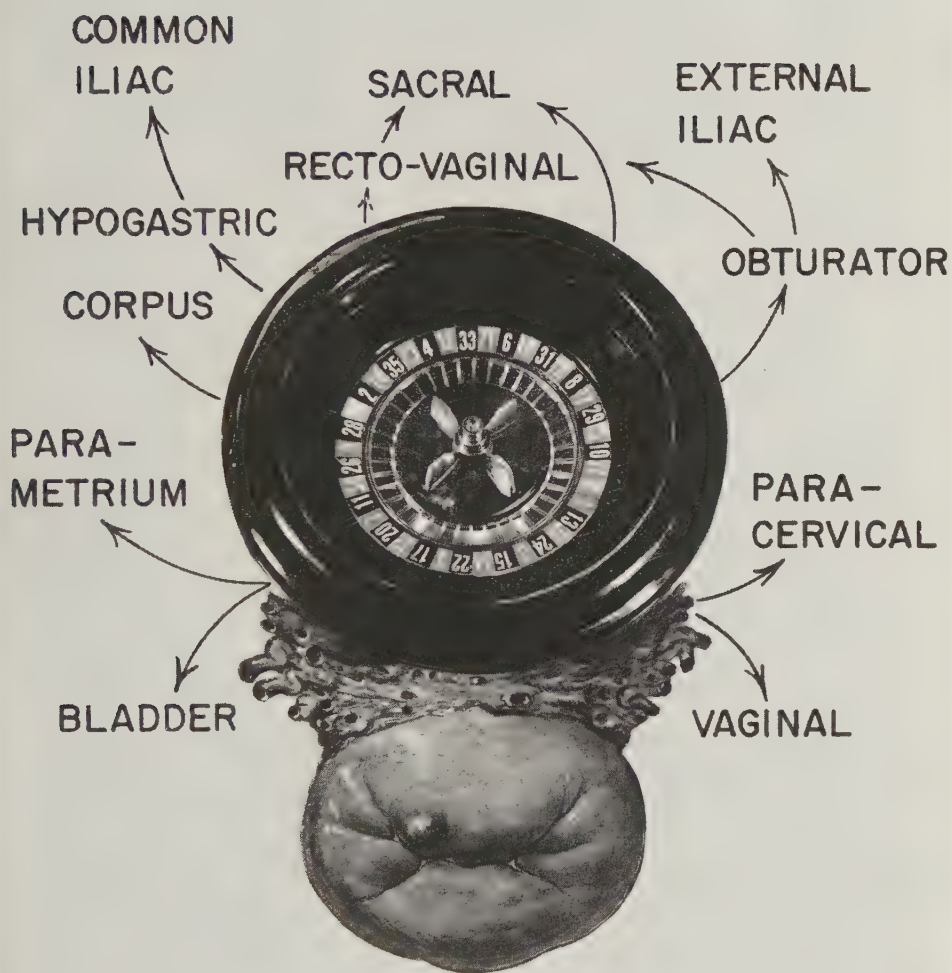


FIGURE N° 6 : Dessin d'HENRIKSEN illustrant les multiples possibilités de diffusion latente au Stade I.

	STADE I			STADE II			STADE III		
	Nombre de cas	Survies à 5 ans		Nombre de cas	Survies à 5 ans		Nombre de cas	Survies à 5 ans	
		Nombre de cas	%		Nombre de cas	%		Nombre de cas	%
Délai S.C. inf. ou égal à 3 mois	81	57	70,4	126	72	57,1	12	2	
Délai S.C. de 3 à 12 mois	60	41	68,3	107	49	45,8	12	2	
Délai S.C. sup. ou égal à 12 mois	31	22	71,0	41	27	65,9	2	0	
Délai S.C. non précisé	11	7		16	7		1	0	
TOTAL	183	127	69,4	290	155	53,4	27	4	14,8

TABLEAU N° XXXII : Pronostic en fonction du délai entre le premier symptôme et la première consultation (délai S-C) dans chacun des Stades de la classification de 1950.

	STADE I			STADE II			STADE III		
	1947-1951	1950-1954	1953-1957	1947-1951	1950-1954	1953-1957	1947-1951	1950-1954	1953-1957
Instituts « chirurgicaux »	68,5	74,6	77,2	47,7	50,9	52,7	20,8	21,9	26,3
Instituts « physiothérapiques »	80,7	82,1	80,2	53,1	55,8	52,7	30,4	30,2	25,0
Notre série	64,9	63,6	60,8	56,8	48,9	50,0	2/2	2/6	1/2
Ensemble des cas du CLB	59,8	60,1	60,0	43,5	54,4	42,0	21,5	18,8	19,4

TABLEAU N° XXXIII : Résultats en fonction du Stade clinique dans 3 instituts «physiothérapiques» purs (Radiumhemmet de Stockholm, Institut du radium de Paris et Holt Radium Institute de Manchester) et dans 5 centres «chirurgicaux» (Graz, Vienne, Iena, Liepzig et Okayama) mis en parallèle avec les résultats obtenus au Centre anti-cancéreux de Lyon sur l'ensemble des cas traités d'une part et sur les cas traités par l'association radium-chirurgie d'autre part.

Or, il est bien évident que c'est lui et lui seul qui intervient dans le pronostic. Une appréciation grossière peut en être déterminée par l'étude du rapport Volume des lésions au premier examen / Durée des symptômes. Nous avons cherché à l'analyser en étudiant pour chaque Stade les variations du taux de survies à 5 ans en fonction du délai séparant le premier symptôme de la première consultation.

Les résultats de cette enquête sont consignés dans le tableau n° XXXII. Il est bien évident qu'ils n'ont qu'une valeur très approximative. Il apparaît néanmoins que :

- au Stade I les taux de survies à 5 ans sont relativement indépendants de la durée d'évolution clinique;
- au Stade II le pronostic est nettement meilleur chez les femmes consultant 1 an ou plus après le premier symptôme que chez celles consultant avant la fin du 3^{me} mois d'évolution.

Une forme étendue est donc moins grave si elle a mis un an plutôt que 3 mois pour parvenir au degré d'extension dans laquelle on la trouve au premier examen.

Une tumeur qui, après 1 an d'évolution, n'a pas dépassé les limites du col reste d'un pronostic favorable, mais, si cette constatation est faite avant 3 mois, rien ne permet de prévoir l'avenir : là encore le Stade I est un véritable sphinx.

3°) La détermination précise de l'extension locale est impossible.

Les difficultés de l'appréciation clinique de l'extension locale sont essentiellement celles de l'évaluation de l'infiltration néoplasique des paramètres. Les travaux sont nombreux qui commencent avec ceux de KUNDRAT analysant en 1903 la série de WERTHEIM et ceux de BRUNET étudiant, en 1905, celle de MACKENRODT et qui, par l'examen histologique des pièces d'hystérectomie élargie, démontrent que le diagnostic clinique est souvent en défaut. Citons parmi les plus récents celui de :

- BRUNTSCH (49) - 1957 - sur 115 pièces d'hystérectomie vaginale élargie : Dans les 71 cas où le paramètre était cliniquement réputé intact, il était en fait anatomiquement envahi dans 11 cas. Dans les 44 cas où on avait affirmé cliniquement son envahissement, il était intact 12 fois et inflammatoire 18 fois.

C'est là la principale cause d'erreur. De très nombreux facteurs peuvent s'y ajouter.

— GOEPEL (52) en 1959 met en parallèle les statistiques des 7 instituts allemands ayant participé à l'élaboration du rapport HEYMAN pour la période 1947-1951 et constate que :

- les résultats d'ensemble sont les mêmes dans tous les centres en allant de Munich où aucun cas n'est opéré, à Iéna où plus de la moitié des cas traités sont soumis à la chirurgie;
- pour chaque stade les résultats sont moins bons dans les centres à tendance chirurgicale;
- la répartition des stades semble liée à l'orientation thérapeutique de l'institut : à mesure que le quotient «nombre de malades opérées / nombre de malades traités» augmente on voit augmenter le nombre des Stades I et diminuer celui des Stades III;
- pour les Stades III qui, quelque soit l'orientation de l'Institut, sont presque tous traités par les agents physiques, les résultats sont moins bons dans les centres «chirurgicaux».

A moins d'admettre l'incompétence des radio-thérapeutes à qui les chirurgiens confient les malades qu'ils ne peuvent opérer, on ne peut trouver qu'une explication : les Stades III peu nombreux qu'observent les chirurgiens sont de vrais Stades III difficilement curables. Les Stades III très nombreux qu'observent les physio-thérapeutes sont en fait des Stades II. En d'autres termes, les partisans de la physiothérapie pure ont tendance à «surclasser» leurs cas.

Ce raisonnement, sans faille, s'applique à notre statistique. Nous avons groupé dans le tableau n° XXXIII les résultats publiés dans le rapport HEYMAN par 3 instituts «physio-thérapiques purs» (Rad'ium Hemmet de Stockholm, Institut du radium de Paris, Holt Radium Institute de Manchester) et par 5 instituts «chirurgicaux» (Graz, Vienne, Iéna, Leipzig et Okayama) et les avons mis en parallèle avec ceux obtenus pour l'ensemble des cas traités au centre Léon Bérard à Lyon pendant les mêmes périodes d'observation ainsi qu'avec ceux de notre série. On voit que les différences sont importantes. Nous serions prêts à admettre que la combinaison thérapeutique utilisée à Lyon est moins valable que la physio-thérapie seule ou la chirurgie pure et spécialement au Stade I où la différence est particulièrement nette. Mais nos taux de N +, très nettement supérieurs aux taux moyens pour chaque Stade et spécialement pour le Stade I (tableau n° XXX), prouvent à l'évidence que nos cas sont «sous classés» et spécialement nos Stade I.

En conclusion de ce chapitre consacré à l'extension locale telle, que le premier examen clinique permet de la déterminer, nous pouvons dire que :

- le pronostic est plus sombre dans les formes étendues et est manifestement lié au degré d'extension et, plus précisément, au volume réel des lésions utérines et péri-utérines;
- le pronostic dans les formes apparemment limitées n'est pas automatiquement favorable :

l'envahissement des paramètres peut échapper au clinicien le plus attentif et le plus expérimenté;

un essaimage à distance ne peut jamais être exclu;

le rythme évolutif, lorsque la lésion a une durée d'évolution brève, ne peut être déterminé.

STADE «PARACLINIQUE»

Parmi les examens paracliniques destinés à préciser l'extension locale du cancer du col, l'un, direct, permet théoriquement d'apprécier les contours mêmes des lésions utérines et péri-utérines : c'est la pneumo pelvigraphie — les autres, indirects, rendent compte de la souffrance puis de l'envahissement des organes de voisinage (trigone vésical et uretère - rectum - corps utérin). Rappelons que seuls les résultats de la cystoscopie et de la rectoscopie peuvent être pris en considération en ce qui concerne la détermination du Stade clinique lorsqu'ils montrent un envahissement des organes explorés et uniquement lorsque cet envahissement est certain c'est-à-dire lorsque leur muqueuse est atteinte. Les données des autres examens, quelque soit leur valeur pronostique ne doivent en aucun cas faire «surclasser» la lésion.

La pneumo pelvigraphie a fait l'objet d'études très poussées dans plusieurs instituts italiens et en France dans les centres lillois et bordelais. Nous n'en possédons aucune expérience à Lyon. Il semble qu'entre les mains des spécialistes qui en ont l'habitude, cet examen permette d'apprécier avec une précision assez satisfaisante le degré d'envahissement des paramètres qui normalement invisibles se traduisent lorsqu'ils sont envahis par une opacité latéro utérine triangulaire dont les dimensions seraient assez facilement mesurables.

Les examens urologiques. C'est à l'étude du retentissement urinaire que revient la première place :

— première dans l'ordre historique puisque dès les origines, les chirurgiens se sont souciés du retentissement du cancer du col sur le bas appareil dans leur sélection opératoire : POLLOSSON recommandait le toucher vésical après dilatation de l'urèthre aux bougies de Hégar, qui permet d'apprécier mieux que la cystoscopie la mobilité des 2 organes l'un par rapport à l'autre;

— première de par son influence pronostique : point n'est besoin de rappeler les célèbres publications de PEARSON (1937), BRUNSCHWIG (1947) et de DE ALVAREZ (1949) démontrant que les atteintes rénales (urémie et/ou pyélo néphrite) tuaient environ 1 malade sur 3 et que la compression urétérale était évidente à peu près 3 fois sur 4 à l'autopsie des femmes mortes de cancer du col.

Citons parmi les statistiques récentes celles de :

- ALTVATER (79) en 1960 : sur 109 autopsies, 36 sténoses urétérales (dont 12 cicatricielles) et 2 infections ascendantes.
- BARTZEN (80) en 1956 : sur 38 décès, 23 sont directement imputables à l'atteinte du rein — sur 58 autopsies, la compression de l'uretère est évidente 40 fois.

- BOCKLER (81) en 1959 : sur 286 exitus, 51 urémies — sur 286 autopsies, 109 atteintes de l'appareil urinaire.
- FEARL (85) en 1963 : sur 96 morts, 33 cas d'urémie — sur 51 autopsies, 48 sténoses urétérales.
- POCKRANDT (90) en 1960 : sur 54 décès, 25 urémies (dont 13 sans signes de récurrence néoplasique).
- SOTTO (92) en 1960 : sur 108 décès, 37 insuffisances rénales — sur 85 autopsies, 28 envahissements de la vessie et 24 envahissements de l'uretère ou des tissus péri urétiques.

— première enfin de par la multitude des travaux qui lui ont été consacrés : nous nous référerons à ceux de :

- BURNS de Baltimore (82) en 1960 portant sur 295 cas de cancer du col traités par les agents physiques entre 1949 et 1953;
- DEARING de Newcastle (83) en 1953 portant sur 327 malades traitées par la physiothérapie entre 1947 et 1951;
- JOMAIN à l'institut Gustave Roussy (87) en 1963 portant sur 570 malades traitées par les agents physiques ou l'association radio chirurgicale entre 1955 et 1960.

Nous avons trouvé dans nos 529 observations :

- 296 urographies intraveineuses
- 104 compte-rendus de cystoscopie.

La plupart de ces examens ont été pratiqués à une époque où la règle de l'inventaire complet avant tout traitement n'était pas encore entrée dans les mœurs et où ils n'étaient faits qu'à titre préopératoire c'est-à-dire après la curiethérapie qui fausse doublement les résultats en diminuant l'infiltration néoplasique péricervicale et en créant des altérations « suis generis ».

1) *L'urographie intraveineuse* : sur 296 examens pratiqués :

- 273 étaient normaux
- 3 révélaient des altérations sans relation avec le cancer (1 rein mastic, 1 rein polykystique, 1 hydro néphrose congénitale)
- 20 montraient un retentissement du cancer sur les voies excrétrices : dilatation urétéro pyélo calicielle unilatérale dans 13 cas, dilatation bilatérale dans 2 cas, rein muet dans 5 cas.

La répartition de ces 20 observations en fonction du Stade clinique est la suivante :

- 3 pour le Stade I (sur 91 examens : 3,3 %)
- 7 pour le Stade II (sur 152 examens : 4,6 %)
- 5 pour le Stade III (sur 19 examens : 26,3 %)
- 5 pour des cas non classés.

Il est évident que la fréquence de la sténose urétérale augmente avec l'extension locale, mais les chiffres que nous avançons sont nettement inférieurs à ceux de :

- BURNS : 12,3 % pour le Stade I - 27,0 % pour le Stade II - 48,3 % pour le Stade III

et à ceux de :

- DEARING : 11,2 % pour le Stade I - 24,5 % pour le Stade II - 51,2 % pour le Stade III.

Nos chiffres sont, par contre, nettement supérieurs à ceux de :

- JOMAIN qui observe la sténose urétérale dans 1,1 % des cas du Stade II et 17,4 % des cas du Stade III. Mais cet auteur ne pratique l'urographie intra-veineuse que lorsque la chromo cystoscopie est perturbée.

Plus intéressante est la répartition en fonction de l'atteinte des paramètres. Parmi les 296 malades soumises à l'examen, 102 présentaient une induration paramétriale : on a trouvé 10 sténoses urétérales (9,8 %). 175 avaient des paramètres libres : on a trouvé 5 modifications de l'urogramme (2,9 %). La différence est nette, mais il faut bien insister sur le fait que, même en l'absence de toute infiltration, l'atteinte urétérale ne peut être exclue. L'urographie intra-veineuse systématique est une nécessité absolue quelque soit le Stade.

La valeur pronostique de la compression des voies excrétrices du rein paraît faible dans notre statistique : 45 % de survies à 5 ans (9/20) lorsque le rein est dilaté ou muet contre 54,5 % (150/276) lorsqu'il a une apparence normale.

- BURNS voit passer le taux de survie à 5 ans de 90 à 57 % au Stade I, de 67,5 à 29,1 % au Stade II et de 48,3 à 14 % au Stade III selon qu'il y a ou non hydro néphrose. Il propose même en fonction de cette haute valeur pronostique de classer tous les cas avec sténose urétérale dans le Stade IV.

- DEARING voit mourir dans la première année, 70,6 % des malades présentant une atteinte urinaire alors que cette éventualité ne s'observe que dans 31,7 % en l'absence de sténose urétérale.

- JOMAIN voit passer le taux de survies à 3 ans de 71 à 50 %, au Stade II et de 37 à 24 % au Stade III selon que l'image rénale est normale ou anormale.

Nous attribuons ces discordances entre notre statistique et celles auxquelles nous nous sommes référés à la curie-thérapie. Le radium, par son action désinfectante, fait disparaître certaines sténoses d'origine néoplasique et par son action sclérosante crée des sténoses cicatricielles. La distinction entre les 2 types de lésions est impossible. Cette confusion explique vraisemblablement la faible fréquence et le pronostic relativement favorable de l'atteinte urétérale dans notre série.

2) *La cystoscopie.* Sur 104 examens pratiqués :

- 79 étaient normaux
- 25 révélaient des altérations diverses :

œdème 8 fois,
suffusions hémorragiques 3 fois,
soulèvement du trigone 10 fois,
plis rigides 1 fois.

Ici la distinction entre les lésions d'origine radique et celles liées à la présence du cancer est facile et nous ne retiendrons que les soulèvements du trigone et les déformations de la muqueuse en plis rigides que la curie-thérapie aurait dû faire diminuer et qui, de ce fait, voient leur valeur s'accroître.

La répartition de ces 11 cas en fonction du Stade clinique est la suivante :

- 1 pour le Stade I (sur 22 examens : 4,5 %)
- 4 pour le Stade II (sur 54 examens : 7,4 %)
- 6 pour le Stade III (sur 19 examens : 31,6 %)

là encore nos chiffres sont nettement inférieurs à ceux des autres statistiques.

- JOMAIN trouve des anomalies cystoscopiques dans 7,3 % des cas au Stade I, 13,3 % au Stade II et 30,9 % au Stade III.

La valeur pronostique de ces altérations vésicales est très nette : 2 survies à 5 ans seulement sur 11 cas. Là aussi nos résultats sont en contradiction avec ceux des auteurs auxquels nous nous sommes référés.

- DEARING observe 80 % de décès dans la première année lorsque l'UIV est normale et la cystoscopie anormale contre 51 % dans le cas inverse.
- JOMAIN n'accorde qu'une valeur très faible aux altérations morphologiques du réservoir et utilise essentiellement la cystoscopie pour l'étude de l'éjaculation urétérale après injection de carmin d'indigo et voit passer le taux de survies à 3 ans de 63 % lorsque l'éjaculation est normale, à 51 % lorsqu'elle paraît diminuée et à 46 % lorsqu'elle est absente. Cependant ce mode d'investi-

gation n'est pas sans reproche puisque KUSS (88) note que sur 51 anomalies de la chromo cystoscopie (dont 18 à vessie saine) 20 se révèleront dénuées de signification à l'urographie.

Les examens proctologiques. La rectoscopie et le lavement baryté présentent un intérêt très réduit dans les formes qui nous préoccupent.

Signalons sur ce sujet le travail de :

— GEMMEL de Liverpool (86) en 1942 - sur 151 femmes traitées entre 1929 et 1937 par les agents physiques. Aux Stades I et II aucune altération n'est relevée à la rectoscopie. Au Stade III des modifications, au reste peu spécifiques, sont observées dans 9 cas sur 24 et le taux de survie s'établit alors à 11,1 % contre 26,6 %. Ces résultats assez décevants ont conduit l'auteur à abandonner l'examen.

— SEGAL au Centre anticancéreux de Reims (91) étudie systématiquement le rectum des malades irradiées par endo photographies prises à intervalles réguliers avant, pendant et après le traitement du cancer du col.

L'hystéroggraphie permettant l'étude de l'extension au corps utérin est évidemment du plus haut intérêt (S. LABORDE). Nous ne disposons malheureusement d'aucun document de cette nature. Le premier problème que pose l'envahissement du corps utérin est celui du point de départ de la lésion. Rappelons les travaux lyonnais anciens de TIXIER et BONNET (93) sur le «cancer total de l'utérus», cancer de la femme âgée, à évolution très lente, de type histologique glandulaire et à extension vaginale et annexielle fréquente. Ces caractères des lésions totales permettent de penser qu'elles trouvent, dans la majorité des cas, leur point de départ dans la cavité corporeale. Aux termes de la classification de 1950, elles doivent du reste être classées «carcinoma corporis et endo cervicis» et distraites aussi bien des statistiques de cancer du col que de celles de cancer du corps.

Ce problème de classification étant posé (mais non résolu), il est certain que les cancers du col infiltrant le corps utérin (ou les cancers du corps envahissant le col utérin) ont une individualité très nette comme le montre le récent travail (1964) de :

— MITANI (89) de Nagasaki portant sur 162 cancers du col (?) opérés de 1947 à 1953, parmi lesquels 42 (25,9 %) infiltraient le corps utérin : ces lésions totales prédominent chez les femmes de plus de 50 ans — sont plus fréquentes dans les formes à extension lente — s'accompagnent plus volontiers d'infiltration paramétriale et d'envahissement ganglionnaire — comportent un pronostic plus sévère : 30,8 à 45,8 % de survies à 5 ans selon le type de l'extension corporeale contre 72,4 % en son absence.

STADE « OPÉRA TOIRE »

Il est bien évident que l'exploration à ventre ouvert apporte sur l'extension locale (et à distance) des renseignements d'une haute valeur que l'examen histologique de la pièce opératoire vient encore préciser. Rappelons cependant que ces données ne doivent, en aucun cas, faire modifier la classification initiale sous peine d'interdire les comparaisons (déjà sujettes à caution) entre les statistiques des chirurgiens et celles des physio-thérapeutes. Les chirurgiens ont donc créé une classification à leur usage propre établie sur l'examen histopathologique de la pièce. Toutes les publications américaines donnent les résultats en fonction de la classification clinique internationale et de la classification «opératoire». Citons ceux de :

— BRUNSCHWIG (94) et MEIGS (97) qui en sont les auteurs :

- Stade A (cancer limité au col) 80 et 82 % de survies à 5 ans respectivement.
- Stade B (cancer étendu au vagin ou au corps utérin) 63 et 62 % de succès respectivement.
- Stade C (cancer étendu aux paramètres) 51 et 50 % de «guérisons» respectivement.

Il nous est impossible de ranger nos observations dans cette classification. En effet, comme ceux des examens pré-opératoires, les résultats de l'inventaire à ventre ouvert sont dans notre série doublement faussés par la curie-thérapie : devant un épaissement du paramètre ou une adhérence utéro ou vagino viscérale, on ne saura jamais s'il s'agit d'une infiltration néoplasique résiduelle ou d'une sclérose cicatricielle et, dans ce cas, on ne pourra jamais déterminer si cette cicatrice correspond à un foyer cancéreux détruit ou à une radio lésion. Cette discussion théorique est du reste parfaitement dénuée d'intérêt sur le plan pratique où le problème qui se pose est celui de la retraite ou de l'attaque : a priori, le doute sur la nature de la lésion doit faire opter pour l'attaque. On verra du reste que les résultats obtenus doivent faire persister dans cette attitude agressive.

L'infiltration paramétriale a été constatée 163 fois. Rien ne permet au chirurgien de trancher en pareil cas entre infiltration néoplasique et sclérose cicatricielle : l'excision s'impose. L'examen histologique du tissu excisé ne révélera la présence de cancer que dans 28,2 % des cas (46/163) : cela ne prouve pas son intégrité initiale. Sur le plan pratique, ce qui importe est la valeur pronostique de ces infiltrations dont on ne saura jamais si elles sont bénignes ou malignes (en activité ou éteintes).

La répartition de ces infiltrations «opératoires» du paramètre en fonction de l'extension locale telle qu'elle avait définie au premier examen est intéressante à considérer qui montre que la lésion initiale avait été classée :

Stade I : 50 fois - Stade II : 85 fois - Stade III : 15 fois

ou mieux, que le paramètre n'avait été estimé envahi que dans 45 cas (30 % en négligeant les 13 observations où le Stade n'est pas précisé). Ceci prouve la difficulté, déjà soulignée, de l'appréciation clinique de l'envahissement des paramètres mais démontre également qu'un grand nombre de ces infiltrations «opératoires» sont des radio lésions. C'est également l'impression qu'on retire de l'analyse des résultats obtenus.

Le taux de survie à 5 ans passe en effet de 59,8 (219/366) à 50,9 % (83/163) selon que le chirurgien a été contraint ou non d'exciser le paramètre, mais cette différence est moindre que ne le voudrait la théorie. En outre, le taux de récidives dans les 5 premières années varie peu qui passe de 22,4 (69/308) à 23,7 % (31/131). Par contre, la mortalité du fait du traitement se multiplie par 2 : 6,8 (25/366) contre 13,5 % (22/163).

Cette gravité de la dissection du paramètre irradié n'avait pas échappé à DARGENT et GUILLEMIN qui, dès 1946, préconisaient de recourir dans la chirurgie après radiumthérapie à la colpo hystérectomie totale simple. Les chirurgiens américains qui depuis peu pratiquent l'opération de MEIGS sur des cancers irradiés (lorsque le cyto pronostic est défavorable) ont eu l'occasion de le vérifier à leurs dépens et GRAHAM, dans sa dernière publication (1965) envisage d'abandonner l'hystérectomie éeargie au profit de l'hystérectomie simple dans les échecs de la curie-thérapie !

Dans 11 de ces 163 cas, l'infiltration du paramètre était telle que sa dissection fut jugée impossible et que l'uretère fut délibérément sectionné à son entrée dans la base du ligament large pour être réimplanté dans la vessie après l'excision. Dans 8 de ces cas, l'examen histologique démontra la présence de foyers tumoraux dans le tissu excisé et l'évolution confirma leur gravité puisque les 6 femmes qui survécurent à l'intervention devaient mourir dans la première année du fait d'une récidive locale. Dans les 3 cas où l'examen histologique se révéla négatif, on compte une récidive locale précoce et 2 «guérisons».

L'infiltration des cloisons genito viscérales a été la source de difficultés opératoires dans 21 cas. Les réflexions faites à propos des infiltrations paramétriales s'appliquent aussi bien à ces adhérences viscérales : dans 6 cas seulement l'examen histologique de la pièce démontrera la persistance du cancer. Par définition (puisque nous avons éliminé tous les cas de chirurgie incomplète) l'exérèse fut toujours pratiquée : dans 14 cas, elle entraîna une blessure de la vessie (12 fois)

ou du rectum (2 fois); dans 7 cas, elle imposa une résection partielle de la vessie (4 cas) ou du rectum (3 cas).

La répartition de ces adhérences pathologiques en fonction de l'extension locale telle qu'elle avait été constatée au premier examen est fort instructive (4 Stades I, 12 Stades II, 2 Stades III, 3 Stades non précisés) qui montre que des lésions en apparence limitées au col nécessiteront, 6 semaines plus tard, des résections vésicales ou rectales, ce qui prouve soit que leur classification initiale était fausse soit que leur évolutivité est considérable, donc que leur classification initiale est sans valeur pronostique.

Le pronostic de ces formes avec adhérences conduisant à l'ouverture ou à la résection partielle de la vessie ou du rectum n'est pas aussi mauvais que ne le voudrait la théorie puisque 9 malades sont considérées comme guéries dont 2 chez lesquelles l'histologie était positive et 3 chez lesquelles on avait été contraints à une résection viscérale.

Les lésions inhabituelles.

Colon pelvien. Dans 4 cas l'adhérence de l'anse sigmoïde à la face postérieure de l'isthme utérin obligea à une résection colique suivie d'anastomose bout à bout. Il s'agissait dans les 4 cas d'un cancer classé initialement Stade II. L'examen histologique de la pièce ne permit jamais de découvrir trace de cancer. Deux de ces malades sont mortes dans les suites de l'intervention, les 2 autres sont considérées comme guéries.

Carrefour ilæcocal. Dans 3 cas une résection du carrefour ileocoecal fut rendue indispensable par des adhérences pathologiques :

dans un cas, il s'agissait manifestement d'une séquelle de perforation instrumentale de l'utérus survenue au moment de la deuxième application de radium;

dans un autre cas, la dernière anse iliale et l'appendice étaient fixés à la face postérieure de l'isthme par un tissu que l'histologie n'a pas permis d'identifier comme cancéreux;

dans le dernier cas enfin (observation n° 388), l'envahissement de l'appendice se faisait par l'intermédiaire de la trompe droite elle-même envahie. Il s'agissait d'un épithélioma spinocellulaire au Stade II avec envahissement du dome vaginal chez une femme de 30 ans ayant vu ses premiers symptômes apparaître à la fin d'une grossesse. Outre l'extension décrite précédemment, on trouva un envahissement ganglionnaire bilatéral diffus et la mort survint au début

de la troisième année. Cette observation nous a paru digne d'être citée au moment où DIDDLE (95), MAC CALL (96) et PARENTE (98) préconisent en raison de l'extrême rareté des métastases à ce niveau la conservation annexielle chez les femmes jeunes (qui n'a d'intérêt bien sûr que dans les cas traités par la chirurgie pure).

En conclusion de ces chapitres consacrés au retentissement du cancer du col sur les organes de voisinage tel que les examens pré-opératoires et le bilan à ventre ouvert permettent de le mettre en évidence, il paraît utile d'insister sur le fait que ces lésions ne doivent pas faire reculer le chirurgien. Cette règle qui est valable en chirurgie pure l'est encore davantage en matière de chirurgie après irradiation où le doute en faveur d'une lésion, due purement et simplement aux rayons, doit emporter la décision. Les dissections difficiles et les résections viscérales si elles aggravent incontestablement le geste opératoire permettent un nombre appréciable de «guérisons».

CHAPITRE VI

PRONOSTIC EN FONCTION DE LA RADIO-SENSIBILITÉ

L'étude de la radio-sensibilité se heurte à de nombreuses difficultés. La première provient de sa *définition* même.

Le terme de radio-résistance désigne l'impossibilité de détruire la tumeur par la dose maximum de rayons compatible avec le respect des tissus sains environnants. Cette définition recouvre en fait des phénomènes très divers. Il peut en effet s'agir :

— soit d'une «radio-inaccessibilité» : les conditions locales empêchant une irradiation efficace uniforme de l'ensemble de la tumeur;

— soit d'une radio-résistance véritable où interviennent dans des proportions impossibles à déterminer les 2 éléments du complexe Hôte-tumeur. La radio-sensibilité de la tumeur peut en effet être considérée comme étant le produit de sa sensibilité «histologique» telle qu'on pourrait la déterminer sur les cultures de tissu et de ses conditions d'oxygénation qui sont essentiellement fonction de sa vascularisation c'est-à-dire du terrain.

La deuxième difficulté provient du *mode d'appréciation* de la radio-sensibilité.

En fait, ce problème se pose surtout pour les cas traités par la physiothérapie pure. En effet, si la persistance clinique de lésions tumorales est un critère non douteux de radio-résistance, leur disparition par contre n'est pas un signe certain de stérilisation. A l'inverse, si la survie à 5 ans sans signe d'évolution est un critère valable de radio-sensibilité, la survenue d'une récidive ou d'une métastase peut, par contre, très bien s'observer après stérilisation complète de la tumeur primitive.

Dans les cas traités par l'association radium-chirurgie, nous disposons d'un critère très précieux de radio-résistance, sous forme de la persistance de foyers cancéreux vivaces au niveau du col à l'examen histopathologique de la pièce d'hystérectomie (formes T+).

I) VALEUR PRONOSTIQUE DE LA RADIO-SENSIBILITÉ.

Le tableau n° XXXIV montre que :

- dans près de 25 % des cas (23,2) le cancer se révèle encore actif sur la pièce d'hystérectomie,
- la radio-résistance entraîne une détérioration très nette du pronostic.

L'intervention de la radio-sensibilité dans le pronostic d'un cancer traité par l'association radium-chirurgie semble paradoxale si on s'en tient à l'idée un peu simpliste que le complément chirurgical devrait «rattraper» les échecs de l'irradiation. En fait, les chirurgiens anglais qui utilisent la sélection histologique de GLUCKSMANN et les américains qui observent la sélection cytologique de GRAHAM et n'opèrent que les formes «radio-résistantes» ont constaté que leurs résultats étaient inférieurs à ceux des radiothérapeutes à qui ils confiaient les formes «radio-sensibles» et que les résultats d'ensemble n'étaient guère améliorés par cette tentative d'adaptation du traitement à la radio-sensibilité de la lésion.

C'est donc que le concept de «Radio-résistance» s'inscrit dans de nombreux cas dans un concept plus vaste de «Malignité» où interviennent le potentiel évolutif de la Tumeur et les réactions de défense de l'Hôte.

II) CAUSES DE LA MORTALITÉ EN FONCTION DE LA RADIO-SENSIBILITÉ.

Le tableau n° XXXIV montre que :

- *la mortalité par complication du traitement* est deux fois plus importante dans les formes radio-résistantes,
- *la mortalité par évolution* cancéreuse secondaire est également multipliée par 2 selon que le col est ou non stérilisé par la curie-thérapie.

Le tableau n° XXXV où sont répertoriées les récidives et métastases survenues dans les 5 premières années fait apparaître que :

- les récidives locales sont plus fréquentes dans les formes T+ (1 fois 1/2 environ). Leur type n'est pas influencé par la radio-sensibilité,
- les métastases à distance sont deux fois plus fréquentes dans les formes T+. Leur type n'est pas influencé par la radio-sensibilité.

Cette analyse des causes de la mortalité confirme la «malignité» de certaines formes radio-résistantes. En effet, si l'augmentation de la mortalité opéra-

	Vivantes à 5 ans		Vivantes à 5 ans en évolution		Mortes d'évolution		Mortes de cause inconnue		Mortes du fait du traitement		Mortes d'affection intercurrente		Perdus de vue		TOTAL	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
T +	44	35,8	1	4,2	49	39,8	7	5,7	18	14,6			4	3,3	123	23,2
T —	258	63,5	13	3,2	74	18,2	16	3,9	29	7,1		2,5	6	1,6	406	76,8
TOTAL	302	57,1	14	2,6	123	23,3	23	4,3	47	8,9	10	1,9	10	1,9	529	

TABEAU N° XXXIV : Résultats à 5 ans en fonction des données de l'examen histopathologique de la pièce d'hystérectomie.

	Nombre de cas suivis	Récidives locales		Récidives vaginales et pelvienne M		Métastases		Métastases lymphogènes	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
T+	94	30	31,9	11	36,7	23	24,5	7	30,4
T—	345	70	20,3	31	44,3	32	9,3	10	31,2
TOTAL	439	100	22,8	42	42,0	55	13,9	17	30,9

TABLEAU N° XXXV : Récidives et métastases au cours des 5 premières années dans les formes radio-résistantes (T+) et radio-sensibles (T—).

	Nombre de cas	N+		Envahissements massifs		Envahissements diffus		Envahissements bilatéraux	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	% (1)	de cas Nombre	% (1)	Nombre de cas	% (1)
T+	123	57	46,3	40	74,0	45	85,3	29	50,9
T—	406	111	27,3	73	68,9	62	58,5	42	39,6
TOTAL	529	168	31,8	113	70,7	107	66,9	71	44,4

TABLEAU N° XXXVI : Fréquence et caractères de l'envahissement ganglionnaire (N+) en fonction de la radio-sensibilité.

	T—			T+		
	Nombre de cas	N+		Nombre de cas	N+	
		Nombre de cas	%		Nombre de cas	%
Stade I	151	34	22,5	32	14	43,7
Stade II	218	66	30,3	72	33	45,8
Stade III	14	7	50,0	13	6	46,2
Stade non précisé	23	4		6	4	
TOTAL	406	111	27,3	123	57	46,3

TABLEAU N° XXXVII : Fréquence de l'envahissement ganglionnaire en fonction de la radio-sensibilité et du Stade clinique.

(1) Les pourcentages sont calculés sur le nombre de cas où les modalités de l'envahissement ganglionnaire étaient précisées (54 pour les formes T+ et 106 pour les formes T—).

toire et du nombre des récidives locales s'explique aisément par les difficultés et les insuffisances de la chirurgie sur des cancers non stérilisés, l'augmentation du nombre des métastases à distance ne peut être mise que sur le compte d'un génie évolutif particulier.

Reste à savoir si cette nette détérioration du pronostic qu'entraîne la radio-résistance n'est pas due à une interférence avec les 2 autres facteurs cardinaux du pronostic.

III) RELATION STADE - RADIO SENSIBILITÉ - RELATION RADIO SENSIBILITÉ - LYMPHOPHILIE.

1) Nous avons déjà, dans le chapitre consacré à l'étude du pronostic en fonction de *l'extension locale*, démontré qu'il y avait un parallélisme étroit entre le volume des lésions utérines et péri-utérines et la radio-sensibilité (ou plutôt la radio-accessibilité).

Les 2 facteurs interfèrent donc d'une façon certaine dans la détérioration du pronostic qu'ils déterminent l'un et l'autre.

Il ne faut cependant pas perdre de vue que certaines formes étendues sont radio-sensibles et certaines formes limitées radio-résistantes, c'est-à-dire que l'un et l'autre des 2 facteurs peut intervenir de façon autonome.

2°) En ce qui concerne *la lymphophilie*, on voit, en consultant le tableau n° XXXVI, que la fréquence de l'envahissement ganglionnaire augmente d'une façon très importante selon que la tumeur est stérilisée ou non. On voit également que les envahissements massifs (envahissements évidents macroscopiquement), diffus (envahissement de plusieurs ganglions) et bilatéraux sont plus fréquents dans les formes T+. Il y a donc là aussi un parallélisme évident entre la radio-sensibilité et la lymphophilie.

Le tableau n° XXXVII montre, en outre, que cette corrélation Radio-résistance - Lymphophilie se retrouve à tous les Stades de l'extension locale.

Il faut cependant souligner qu'à tous les Stades les 2 facteurs peuvent intervenir séparément ou en d'autres termes, qu'il existe à tous les Stades des formes T+ N— et des formes T— N+.

IV) RESERVES SUR LA VALEUR PRONOSTIQUE DE LA RADIO-SENSIBILITÉ.

Les réserves qu'on peut faire sur la valeur pronostique de la radio-sensibilité peuvent être rangées en 2 rubriques.

I — Les premières proviennent de notre *modalité d'appréciation de la radio-résistance* : en effet, si elle est bien supérieure à l'appréciation clinique, la détermination de la stérilisation tumorale par l'examen histopathologique de la pièce d'hystérectomie, n'en n'est pas moins passible de reproches :

1) Les modalités du prélèvement constituent une première source d'erreurs : Dans la majorité de nos cas on a procédé en prenant au hasard un fragment sur chacune des lèvres du col. Rien ne permet en effet d'orienter le prélèvement, la région cervico vaginale ayant, la plupart du temps, une apparence strictement normale.

Or, sur une série de 92 examens pratiqués entre 1959 et 1965 par le même pathologiste (Docteur GUILLAUD), on trouve avant 1964, 9 T+ sur 65 spécimens, prélevés selon la méthode de routine et, depuis 1964, 9 T+ sur 27 examens pour lesquels le col avait été coupé en tranches sagittales de 1 centimètre d'épaisseur.

2) la deuxième difficulté provient de l'appréciation de la vitalité des foyers tumoraux découverts sur la pièce. En effet, le pourcentage de cas T+ découvert par la méthode de routine et, a fortiori par la méthode des coupes sériées, dépasse de très loin le chiffre qu'on pourrait attendre en se référant à la fréquence des continuations d'évolution et même des récidives locales dans les cas traités par la physiothérapie pure.

On peut donc penser que, si un pathologiste averti peut déterminer de façon assez précise la vitalité actuelle d'un foyer tumoral, il est incapable d'en prévoir le devenir.

II — Mais les réserves les plus graves découlent de ce que nous avons exposé à propos des relations entre l'extension locale, la radio-sensibilité et la lymphophilie. Nous pensons en effet que *la signification de la radio-résistance est différente selon le mode de groupement des 3 facteurs cardinaux du pronostic*.

On peut, d'une façon très schématique et très théorique, estimer qu'il existe plusieurs types de cancers cervico-utérins.

Dans la plupart des cas, le cancer du col, radio-sensible par essence, s'étend d'une façon progressive et relativement lente et ne détermine un envahissement ganglionnaire qu'à partir d'un certain stade de son évolution (correspondant vraisemblablement au franchissement de la limite col-paramètre (BEYER et MURPHY). La radio-résistance est ici un phénomène tardif et il s'agit en fait d'une radio-inaccessibilité. La chirurgie peut évidemment améliorer le résultat incomplet de l'irradiation mais le pronostic demeure grave.

Dans d'autres cas, le cancer suit la même progression mais sur un tempo plus rapide. La radio-résistance qui peut apparaître très précocement n'est qu'un des aspects de la malignité globale et la chirurgie n'est pas toujours capable de faire mieux que l'irradiation.

Dans d'autres cas, le cancer envahit précocement les ganglions. La radio-résistance est ici plus fréquente et plus précoce que dans la forme habituelle témoignant de la malignité du processus, mais elle peut manquer et de toute façon n'a pas d'action déterminante sur la décision opératoire et sur le pronostic qui sont réglés par la lymphophilie.

Dans d'autres cas enfin, le cancer suit la progression normale sur un rythme normal mais se montre d'emblée insensible à l'irradiation. Ce sont là les véritables formes radio-résistantes susceptibles d'être «rattrapées» par la chirurgie.

On voit qu'on est loin des équations radio-sensibilité = guérison par la physiothérapie et radio-résistance = guérison par la chirurgie.

En fait, si les résultats de la chirurgie complémentaire sont très différents selon qu'il s'agit d'une *radio-résistance vraie* ou d'une *radio-résistance symptomatique*, il n'est pas douteux que cette dernière impose l'intervention du fait même de l'ignorance où l'on se trouve de sa signification. Il est donc du plus haut intérêt d'en faire le dépistage précoce.

V) DEPISTAGE PRÉCOCE DE LA RADIO-RÉSISTANCE.

Il est une première circonstance dans laquelle la prévision de l'absence de stérilisation est facile, c'est le sous dosage de la curie-thérapie.

Dans nos 515 observations de radiumthérapie pré-opératoire (14 malades ont été irradiées par radiothérapie seule du fait des conditions locales ou générales), la dose délivrée a été dans 95 cas inférieure à 56 MCD (64 fois à cause des conditions locales et 31 fois du fait de la survenue d'une complication); le taux de T+ s'élève dans ces cas à 43,2% contre 19,5 dans les cas où la dose a été supérieure ou égale à 56 MCD.

Il n'est pas sans intérêt de noter que, si le taux de T+ est à peu près le même, si le sous dosage est le fait d'une raison technique (40,6 %) ou d'une complication (48,4 %), le taux de survie est, par contre, très différent puisqu'il passe de 64,1 % à 35,5 %.

En dehors de cette circonstance très particulière, le diagnostic précoce de la radio-résistance peut, dans une certaine mesure être fait grâce à l'étude de la réaction aux radiations prises dans son sens le plus large.

VALEUR DE L'ETUDE DE LA REACTION AUX RADIATIONS.

On distingue habituellement dans les réactions très diverses que suscite l'irradiation, les modifications de la Tumeur elle-même et les réactions de l'Hôte.

En fait, cette distinction est très artificielle puisque dans la Réaction aux Radiations (RR) comme dans la stérilisation tumorale dont elle est le but final, interviennent dans des proportions le plus souvent impossibles à déterminer les 2 éléments du complexe Hôte Tumeur.

La seule méthode qui permettrait de déterminer la part qui revient au cancer lui-même serait l'étude de cultures de tissu tumoral soumis à l'irradiation.

— MILLER d'Ann Arbor (118) a réalisé en 1958 cette étude en utilisant des fragments tumoraux prélevés avant tout traitement et placés dans des tubes contenant un milieu adéquat. Ces explants ainsi obtenus étaient irradiés soit à travers un fantôme soit «in situ» c'est-à-dire en plaçant le tube dans le vagin pendant les séances de radiothérapie. En tenant compte de la dose létale et du nombre de jours d'irradiation, l'auteur détermine un index (tissue culture irradiation effect) permettant de classer la tumeur dans les catégories radio-résistante, radio-sensible ou intermédiaire.

En fait, cette détermination de la radio-sensibilité «stricto sensu» paraît dénuée de tout intérêt pratique, le but recherché étant de déterminer les chances de stérilisation du cancer et non pas d'apprécier la part respective de l'hôte et de la tumeur dans ce résultat. Il faut du reste noter que l'étude de la RR va beaucoup plus loin que le simple pronostic de stérilisation tumorale puisqu'elle rend compte du comportement global du complexe Hôte Tumeur en face de l'agression radiothérapique et permet donc théoriquement le pronostic de guérison ou du moins de survie.

1) VALEUR PRONOSTIQUE DES COMPLICATIONS DE LA PHYSIO-THERAPIE.

Bien qu'elles constituent la preuve la plus bruyante d'une réaction à l'irradiation, les complications de la radiumthérapie qui ont pourtant fait l'objet d'une multitude de publications ont rarement été envisagées en tant que facteurs du pronostic.

La fièvre.

— RUNGE d'Heidelberg (102) a depuis 1951 consacré plusieurs articles à la valeur pronostique des complications fébriles : dans sa dernière publication en 1964 portant sur 734 femmes traitées par les agents physiques, il fait état de

96 réactions fébriles au dessus de 38°C et constate que le taux de survie à 5 ans passe de 57,9 % chez les malades apyrétiques à 32,3 % chez les malades fébriles.

Nous pouvons faire état de 274 observations dans lesquelles la courbe thermique a été conservée et a pu être étudiée.

Fréquence des réactions fébriles :

187 malades (68,2 %) ont présenté pendant l'une ou/et l'autre des applications de radium une température vespérale supérieure à 38°C pendant 2 jours ou plus.

Ce chiffre paraît très élevé mais il convient de noter qu'avant 1958, le pourcentage de réactions fébriles s'établissait à 76,8 % (165/215) et que, depuis 1958, il est tombé à 37,3 % (22/59). Cette chute marquée correspond au transfert du service de curie-thérapie des anciens locaux du pavillon B de l'Hôpital Edouard Herriot aux nouveaux locaux de la rue Laennec : dans l'ancien service trop exigü, la curie-thérapie était appliquée dans la salle d'opérations dite «septique» alors qu'actuellement, les applications sont réalisées dans une salle réservée strictement à cet usage.

Valeur pronostique des réactions fébriles :

Le taux de survie à 5 ans s'établit à 64,4 % (56/87) pour les malades apyrétiques contre 51,3 % (96/87) pour les malades fébriles.

Le taux de T+ est de 18,4 (16/87) pour les malades apyrétiques contre 23,5 % (44/187) pour les malades fébriles.

On voit qu'aussi bien pour le pronostic de survie que pour le pronostic de stérilisation tumorale, la différence est nette entre les 2 groupes.

Elle l'est encore davantage si on ne considère que les cas observés à partir de 1958 : en effet, le taux de survie passe alors de 73,0 % (27/37) à 22,8 % (5/22) et le taux de T+ de 16,2 % (6/37) à 22,8 % (6/22).

On peut donc penser qu'un grand nombre des réactions fébriles observées avant 1958 étaient dues aux mauvaises conditions d'applications et n'ont pas de valeur pronostique, alors que celles observées depuis cette date sont bien le fait d'une réaction défavorable du complexe Hôte Tumeur et ont, en tant que telles, une haute signification.

Les complications de la physiothérapie.

— COSTOLOW de Los Angeles (100) en 1951, dans un travail portant sur 963 cancers traités par les agents physiques entre 1933 et 1944, distingue 3 types de complications :

— irritatives (cystites et rectites) observées dans 41 % des cas,

- infectieuses (pyométries, paramétrites et pelvipéritonites) observées dans 5 % des cas,
- fistuleuses observées dans 4 % des cas.

Il ne leur attribue aucune valeur pronostique.

— HENRIKSEN (101) en 1956, dans un travail sur la pyométrie associée au cancer utérin et comportant 56 cas secondaires au traitement d'un cancer du col, estime que l'apparition du pyomètre a une signification nettement défavorable.

Nous pouvons faire état chez nos 515 malades traitées par la curie-thérapie de :

- 1) 83 complications irritatives (16,1 %) : rectite 51 cas - cystite 16 cas - rectite + cystite 15 cas.
 - 2) 16 complications infectieuses (3,1 %) : réaction pelvipéritonéale 6 cas - phlébite 7 cas - staphylococcie cutanée 2 cas - pyélonéphrite 1 cas.
 - 3) 10 complications hémorragiques (1,9 %).
- les taux de survie à 5 ans s'établissent à 60,2 % pour les premières (50/83), 31,2 % pour les secondes (5/16) et 4/10 pour les troisièmes,
 - les taux de T+ se montent à 13,2 % pour les premières (11/83) 18,8 % pour les secondes (3/16) et 4/10 pour les troisièmes.

On voit que les complications infectieuses et hémorragiques, sans retentir beaucoup sur le pronostic de stérilisation tumorale, ont par contre une action très nette sur le pronostic de survie ce qui cadre bien avec la défaillance du complexe Hôte Tumeur dont elles sont la traduction.

Les complications irritatives ne comportent par contre aucune signification aggravante tant en ce qui concerne le pronostic vital que le pronostic local.

2) VALEUR PRONOSTIQUE DE L'EXAMEN CLINIQUE APRES PHYSIOTHERAPIE.

Depuis l'apparition des méthodes d'histo puis de cyto pronostic, la simple appréciation clinique par le toucher vaginal et l'examen au speculum des modifications cervico vaginales est quelque peu passée au second plan. Deux publications allemandes récentes lui sont consacrées :

— ZEITZ à Heidelberg (104) en 1960, étudie 272 cancers exophytiques aux Stades I et II traités par la radiothérapie selon la méthode de Stockholm et

les classe en 2 catégories en fonction de l'examen clinique pratiqué 6 semaines après la dernière application de radium :

Il observe 207 *restitutio ad integrum* (col de forme normale, lisse et épithélialisé) et 65 mauvaises réactions (tous les cas où persistent des lésions tumorales mais également tous ceux où le col n'a pas retrouvé un aspect strictement normal). Le taux de survie à 5 ans passe de 71 % lorsque la réaction est bonne, à 23 % lorsqu'elle est mauvaise.

— WEISHAAR à Erlangen (103) en 1961, étudie 448 cancers aux Stades I à III (exo et endophytiques) traités de 1948 à 1952 par la physiothérapie. Les résultats sont jugés 8 à 9 semaines après le début du traitement et classés en 4 groupes.

L'auteur observe 23 % de réactions négatives et 77 % de réactions positives et le taux de survie passe de 68 % lorsque la réaction est franchement positive à 58 % lorsqu'elle ne l'est que modérément, 37 % lorsqu'elle est absente et 0 % lorsque les lésions ont progressé pendant le traitement (20 cas).

Nous pouvons faire état de 313 examens cliniques, pratiqués 6 à 8 semaines après la curie-thérapie. Cette partie de notre enquête est, comme nous l'avons annoncé dans le chapitre concernant la méthode d'étude, l'une des plus sujettes à caution puisque nous avons dû, *a posteriori*, interpréter le compte-rendu d'un examen lui-même déjà très subjectif.

Nous avons rangé les résultats en 4 rubriques :

- 1) persistance de lésions tumorales : 18 cas (T+ clinique),
- 2) persistance de signes de suspicion : 69 cas : col hémorragique 29 fois, irrégulier 17 fois, induré 14 fois, hypertrophique 9 fois,
- 3) présence d'altérations dues à la curie-thérapie : 98 cas : atrophie du col 33 fois, rétraction des paramètres 23 fois, symphyse vaginale 19 fois, œdème cervico vaginal 13 fois,
- 4) col d'apparence normale : 128 cas.

— les taux de survie à 5 ans s'établissent à 22,8 % pour le premier groupe (4/18), 59,4 % pour le second (41/69), 58,2 % pour le troisième (57/98) et 53,9 % pour le quatrième (69/128)

— les taux de T+ se chiffrent à 100 % pour le premier groupe, 24,9 % pour le second (17/69), 10,2 % pour le troisième (10/98) et 20,9 % pour le quatrième (27/128).

La seule conclusion qu'on puisse tirer de ces chiffres concerne la gravité des formes T+ cliniques. Même en ne tenant pas compte des 8 cas où la dose déli-

vrée avait été inférieure à 56 MCD (6 fois pour raison purement technique et 2 fois en raison de l'apparition d'une complication), on trouve toujours la même gravité : 2 survies à 5 ans sur 10 cas.

Ces chiffres permettent également de souligner que, dans notre expérience du moins, rien ne permet de prévoir la stérilisation du col et à plus forte raison le pronostic de survie en se basant sur le simple examen clinique.

3) VALEUR PRONOSTIQUE DE CERTAINS EXAMENS PARACLI- NIQUES PRATIQUÉS PENDANT LE COURS ET LE DÉCOURS DE LA PHYSIOTHERAPIE.

A) *La colposcopie.*

Cet examen a fait l'objet de plusieurs des communications faites dans le colloque par correspondance organisé par les Acta cytologica en 1959, auquel nous nous référerons à plusieurs reprises au cours de cette étude (105).

On peut retirer des travaux de BAJARDI de Graz, de LANG de Philadelphie, de DE MORAES de Rio et de KRUGER de Halle An der Saale, que l'aspect colposcopique du col irradié s'apparente à celui du col sénile avec son épithélium mince prenant mal l'iode et ses vaisseaux rares, rectilignes et fragiles. Il ne semble pas que les variations de cet aspect aient une valeur pronostique quelconque.

En outre, NYKLICEK de Nachod insiste à juste titre sur les difficultés de l'examen dans les cas de symphyse étendue.

B) *La colpomicroscopie.*

Cet examen se heurte aux mêmes difficultés que la colposcopie. WALZ de Heidenheim en a rapporté son expérience au colloque des Acta cytologica (105) : il permet dans les cas traités par la radiothérapie transcutanée de saisir les phases initiales des altérations cytologiques et histologiques des couches superficielles de la tumeur mais devient, au fur et à mesure que la dose augmente rapidement, illisible du fait de la nécrose superficielle.

C) *L'Histo pronostic par biopsie en séries.*

Depuis la description initiale de FRANKLE et AMREICH en 1921, de nombreux auteurs se sont attachés à l'étude des modifications histologiques qu'entraîne l'irradiation au niveau des tumeurs cervico utérines.

Mais c'est le grand mérite de GLUCKSMANN de Cambridge d'en avoir, par ses travaux successifs, précisé les caractères et dégagé la signification pour en faire une méthode de pronostic d'une remarquable précision.

Pratique de l'examen : On utilise, pour étudier les modifications histologiques, des spécimens obtenus par biopsies faites entre le 7^e et le 14^e jour après le début du traitement (méthode de Stockholm en ce qui concerne GLUCKSMANN).

Les modifications observées : Elles peuvent être classées en modifications directes portant sur les cellules cancéreuses et en modifications indirectes portant sur le stroma.

Au niveau des cellules cancéreuses, l'irradiation entraîne :

- une inhibition des capacités de division par destruction du matériel de reproduction, aboutissant à des images de divisions anormales
- une destruction cellulaire donnant lieu à toutes les figures de dégénérescence
- une exaltation de la différenciation cellulaire déterminant un aspect d'hyper-keratinisation
- une augmentation du volume de la cellule et son noyau donnant des images des cellules monstrueuses mono ou multi nucléées.

Au niveau du stroma les modifications sont identiques, aboutissant à une prolifération fibreuse et cellulaire qui détermine une segmentation des foyers tumoraux.

Leur classification pronostique : On classe les cas en fonction de la qualité et de l'intensité des modifications observées en :

- réponses favorables : le nombre de cellules dégénérées et hyper-différenciées augmente. Le nombre de cellules gardant leur pouvoir de division diminue. La réaction fibreuse et fibro-cellulaire du stroma est nette;
- réponses défavorables : le rapport entre le nombre de cellules dégénérées et le nombre de cellules actives est inchangé.

En outre, on exige pour maintenir une réaction favorable dans le cadre des formes à bon pronostic que le nombre de cellules viables ait diminué de moitié lorsque le tiers de la dose de rayons a été donnée et des deux tiers lorsque la moitié de la dose a été délivrée.

Les résultats obtenus par GLUCKSMANN sont d'une exceptionnelle qualité puisque, dans une série de 1.450 cas communiquée au colloque des Acta cytologica (105), il fait état d'une concordance entre l'histo-pronostic et l'évolution dans 86 % des cas : 13 % seulement de 1.115 malades à réponse défavorable survivent à 5 ans, contre 74 % des 338 malades à réponse favorable.

L'un des reproches qu'on peut faire à la méthode de GLUCKSMANN est de n'étudier qu'un échantillon très restreint de la population histologique de la tumeur.

— GUSBERG à New-York (110, 111) a mis au point une méthode qui pallie partiellement à cet inconvénient et perfectionne en outre l'étude des modifications de la cellule cancéreuse.

Cet auteur pratique ses prélèvements à l'aide d'une curette spéciale de sa fabrication aux 4 poles de la lésion à la jonction zone tumorale - zone saine. Avant d'être fixés, les fragments sont utilisés pour la réalisation d'empreintes cytologiques qui permettent une estimation plus générale des modifications cellulaires.

Les frottis sont traités par les colorants spécifiques des nucleo protéines (orceine-fast-green pour les uns et methyl-green-pyronine pour les autres) qui permettent de distinguer les :

- cellules de type A (agressives) riches en DNA,
- cellules de type B (régressives) riches en RNA,
- cellules de type T (intermédiaires)
- cellules de type R (cellules de radiation).

L'irradiation entraîne une diminution des cellules de type B c'est-à-dire une modification du rapport DNA/RNA dans le sens d'une prédominance des RNA.

Les résultats obtenus par GUSBERG sont également extrêmement intéressants puisque, sur 39 réponses bonnes, il obtient 32 bons résultats cliniques et, sur 14 réponses médiocres ou mauvaises, il n'observe que 2 bons résultats cliniques.

Malgré les très beaux résultats obtenus par leurs promoteurs, les méthodes de GLUCKSMANN et de GUSBERG ne sont pas entrées dans les mœurs. On leur fait un certain nombre de reproches parmi lesquels le plus grave est de favoriser la dissémination cancéreuse.

-- KOTTMEIER, dans le colloque des Acta cytologica rappelle que dans 2 séries de cas suivis par biopsies en série, l'une en 1916, l'autre en 1925, HEYMAN avait vu le taux de guérisons tomber au chiffre de 7,5 et 13,6 % respectivement.

— GLUCKSMANN, dans sa réponse à KOTTMEIER, mentionne que sur 213 cas étudiés par biopsie et opérés secondairement, la fréquence des extensions à distance n'a pas paru plus grande que dans les séries où la biopsie n'avait pas été pratiquée. Comme tout facteur d'augmentation de la pression cellulaire, la biopsie est susceptible d'augmenter les risques de dissémination mais, en tout état de cause, pas davantage que la dilatation instrumentale du col faite pour appliquer le temps intra utérin !

En fait, ce peu d'engouement pour les méthodes histologiques s'explique par les grandes facilités d'exécution et de lecture qui caractérisent les méthodes cytologiques qui les ont supplantées.

D) *Le cytopronostic.*

I — *Le colpocytogramme.*

C'est fortuitement que RUTH GRAHAM découvrit, en 1942, les modifications qu'imprime au colpocytogramme l'irradiation thérapeutique.

En étudiant les frottis de surveillance des malades traitées au Massachussets General Hospital de Boston, elle constata qu'il était souvent extrêmement difficile de distinguer les cellules malignes des cellules bénignes irradiées. Ce fait l'incita à étudier de plus près les modifications des cellules non cancéreuses et en 1947 (107), elle put en faire une description et une classification pronostique qui n'a varié que dans des détails jusqu'à ce jour.

Pratique de l'examen : Les modifications cytologiques sont étudiées sur des frottis prélevés à intervalles réguliers pendant le cours et le décours de l'irradiation (3 fois par semaine en ce qui concerne les promoteurs de la méthode) et colorés par la méthode de PAPANICOLAU.

Les modifications observées au niveau des cellules normales peuvent être classées en quatre rubriques :

1°) vacuolisation du cytoplasme affectant surtout les cellules basales et intermédiaires;

2°) augmentation des dimensions de la cellule : pour les cellules basales et intermédiaires le noyau augmente également de volume et le rapport nucleo-cytoplasmique est inchangé; pour les cellules superficielles, le noyau reste picnotique.

— KJELLGREN de Gothenburg estime que le grand diamètre doit atteindre ou dépasser 35 μ pour les cellules basales et 68 μ pour les cellules intermédiaires pour qu'on puisse parler de cellules de radiations.

3°) froncement des noyaux augmentés de volume — (cellules basales et intermédiaires seulement).

4°) multiplication des noyaux.

Chacune de ces modifications peut s'observer isolément ou en conjonction avec 1 ou plusieurs des 3 autres.

Elles sont, en outre, accompagnées de :

— modifications non spécifiques : Kariorrhesis et modifications tinctoriales;

— modifications accessoires :

multiplication des polynucléaires et des histiocytes.

augmentation des éosinophiles (rarement très marquée)

altérations des cellules malignes identiques à celles des cellules bénignes avec augmentation initiale de leur nombre puis décroissance secondaire jusqu'à disparition complète.

Leur classification pronostique : on dit que la réaction est favorable (RR+) lorsque le nombre de cellules non cancéreuses présentant 1 ou plusieurs des modifications décrites plus haut (cellules de radiations) dépasse 60 % du nombre total des cellules bénignes.

L'intensité de la RR varie avec la dose de rayons.

Ce fait a été démontré de façon péremptoire par RUTH GRAHAM (105) qui a étudié le niveau de la RR en fonction du nombre de roentgens délivrés et par KJELLGREN (105) qui a tenu compte des doses mesurées au niveau du rectum et de la vessie. Il constitue un des gros écueils de la méthode :

- sur le plan théorique puisque la RR devrait être indépendante de la dose;
- sur le plan pratique puisqu'il devrait imposer de faire des prélèvements quotidiens au fur et à mesure que les doses délivrées augmentent, En fait, GRAHAM a pu déterminer qu'il suffit d'étudier le segment de la courbe obtenue entre le 9^e et le 16^e jour en comptant comme jour numéro 1, le premier jour de la première application de radium.

A défaut de ce segment de courbe, le prélèvement du 14^e jour peut être considéré comme valable.

L'intensité de la RR varie avec l'état hormonal.

On a noté que c'était sur les cellules basales et intermédiaires que les modifications étaient les plus nettes,

- SMITH de Chicago (123) a même en 1957 proposé un index de cytopronostic (BR = basal reaction) fondé sur le nombre de cellules basales trouvé dans la population des cellules de radiations. Cet index est considéré comme positif lorsque son taux dépasse 45 % et négatif en dessous de 30 %. Il permet un pronostic beaucoup plus précis que la méthode originale de GRAHAM.

Or le nombre de cellules basales varie beaucoup avec l'âge et le status hormonal :

- LIU à Boston (116) en 1957, étudiant les frottis de 6 groupes de 100 femmes cancéreuses et de 6 groupes identiques de femmes non malades correspondant aux 6 décades de la vie à partir de l'âge de 20 ans, estime que les cellules basales sont rares ou absentes avant la ménopause :
- le pourcentage moyen s'établit à 10 chez les cancéreuses et à 2 chez les non malades avant la ménopause et à 38 chez les cancéreuses et 26 chez les non malades après la ménopause.
- KJELLGREN (105), dans une étude très poussée de 287 malades traitées par la méthode de Stockholm a démontré que le pourcentage de cellules de radiations :
- augmentait avec l'âge,
- était plus grand dans la période post ménopausique,
- était d'autant plus haut dans la période prémenopausique que le niveau d'imprégnation hormonale était plus bas.
- GRAHAM (105), en outre, a démontré que l'administration de testotérone était susceptible de transformer une réaction défavorable en réaction favorable.

Toutes ces données prouvent que la Réaction aux Radiations telle qu'elle peut être déterminée par la colpocytologie varie avec le degré d'imprégnation hormonale. Or, tout permet de penser que le pronostic n'est absolument pas lié à l'état hormonal.

En somme, la réaction colpocytologique est sensible aux variations des doses de rayons et aux variations du niveau hormonal auxquelles la réaction réelle du complexe Hôte Tumeur n'est pratiquement pas soumise.

Malgré ces réserves, la méthode donne à plusieurs auteurs d'excellents résultats.

— GRAHAM (105) en 1959 observe 65 % de survies à 5 ans pour les RR+ (50/77) et 8 % pour les RR— (5/65),

— KJELLGREN (105) en 1959, sur 241 cas obtient 73,9 % de survies à 5 ans pour les RR+ et 36,5 % pour les RR—,

— KOHN à Stockholm (114) en 1954, sur 50 cas, observe 16 % de récidives pour les RR+ contre 89 % pour les RR—.

— MERILL (117) en 1961, sur 69 cas, obtient 88 % de bons résultats pour les RR+ contre 36 % pour les RR—.

— NIELSEN de Copenhague (120) en 1952, sur 100 cas, constate 8,2 % de récidive pour les RR+, contre 74 % pour les RR—.

Mais ces résultats sont loin d'avoir été confirmés par tous les auteurs qui ont utilisé le procédé.

— ROMIEU de Montpellier (121) en 1963 ne voit sur 109 cas concorder cytologie et clinique que 57 fois.

— SHIER (122) en 1961 fait état d'un taux de survie à 5 ans de 68,5 % pour les RR+ (122/178) contre 45,5 % pour les RR— (20/44). La différence est beaucoup plus étroite que dans la série de GRAHAM. Mais l'auteur remarque également que son pourcentage de RR— est très bas alors que dans la série de GRAHAM, il atteint près de 50 % et il suggère que le sous dosage est responsable à la fois du bas niveau des réponses et de la médiocrité des résultats qui constituent le fondement de l'excellente concordance !

— MOORE à Los Angeles (119) en 1963, propose de compléter les résultats de la réponse cytologique par ceux de la réponse clinique (CR) jugée 3 à 6 semaines après la fin du traitement. Il obtient ainsi 92 % de survies à 5 ans (34/37) lorsque RR et CR sont positives.

D'autres auteurs ont cherché à préciser les modifications cytologiques et leur valeur pronostique en utilisant les colorations spécifiques des nucleo-proteines.

— HEROVICI à l'Institut Gustave Roussy utilisait le vert de methyl green pyronine associé à l'orange G.

En 1956 (115), il faisait état d'une série de 117 cas : dans les 12 cas où les DNA persistaient après irradiation, il observait 5 continuations d'évolution et 5 récidives précoces.

En 1958 (112), sur 117 cas suivis 2 ans, il observait 81 % (66/61) de survies lorsque la teneur des noyaux en ARN était élevée après irradiation contre 75 % (28/36) dans le cas inverse.

— HAOUR et CONTI à Lyon (105) ont étudié en 1959 une courte série de frottis par la méthode histophotométrique après traitement par le réactif de FEULGEN et observé que dans les cas de récidives précoces, la densité optique du noyau n'était pas modifiée.

II — *L'urocytogramme.*

C'est en 1958 que Pierre HAOUR eut l'idée d'utiliser l'urocytogramme dont il possédait une grande expérience dans le domaine de l'hormono diagnostic pour l'étude de la Réaction aux Radiations.

La muqueuse vésicale reçoit en effet au cours de l'irradiation utéro vaginale une dose de rayons suffisante pour déterminer des réactions que la parenté embryologique entre le trigone et les voies génitales basses rendent par ailleurs tout à fait comparables à celles de la muqueuse vaginale.

Pratique de l'examen : On utilise des urines fraîchement émises pour éviter la détérioration du matériel cellulaire par la fermentation et les pullulations microbiennes. La quantité nécessaire est minime : environ 60 cc.

Ces urines sont centrifugées à la vitesse de 2.500 tours/minute pendant cinq minutes. Le culot obtenu est lavé à l'eau distillée, centrifugé de nouveau puis étalé sur plusieurs lames.

Les lames sont séchées à l'air puis trempées 3 minutes dans un bain d'eau distillée additionnée d'acide acétique (1 %) et 3 minutes dans un bain d'alcool éther. Elles sont ensuite colorées selon la méthode de PAPANICOLAU après passage dans un bain de collodion dilué dans de l'alcool éther.

Les modifications observées sont très proches de celles constatées en colpocytologie :

- la vacuolisation du cytoplasme affectant surtout les éléments basaux et intermédiaires est plus précoce mais moins fréquente et moins intense qu'au niveau des cellules vaginales;
- les modifications nucléaires (multinucléation essentiellement) s'observent également avec prédilection sur les cellules basales;
- l'augmentation des dimensions cellulaires est le phénomène le plus marqué.

A l'inverse des deux précédents, il affecte surtout les cellules intermédiaires et superficielles. Leur diamètre moyen passe pour les premières de 34,7 à 63,7 μ et pour les secondes de 36,3 à 65,3 μ .

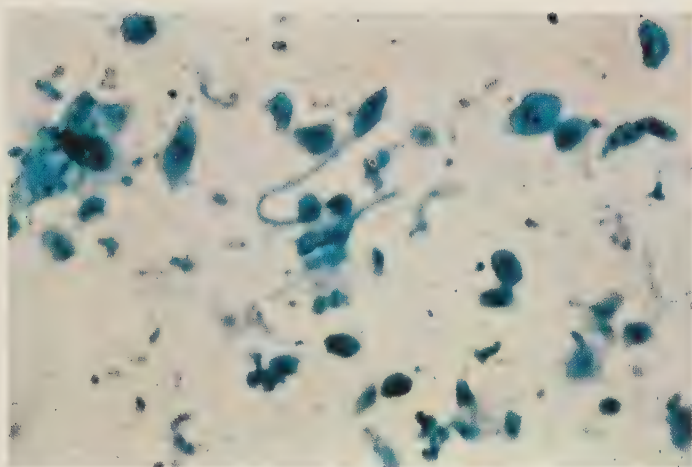


Figure N° 7 : Type de frottis urinaire de RR—.

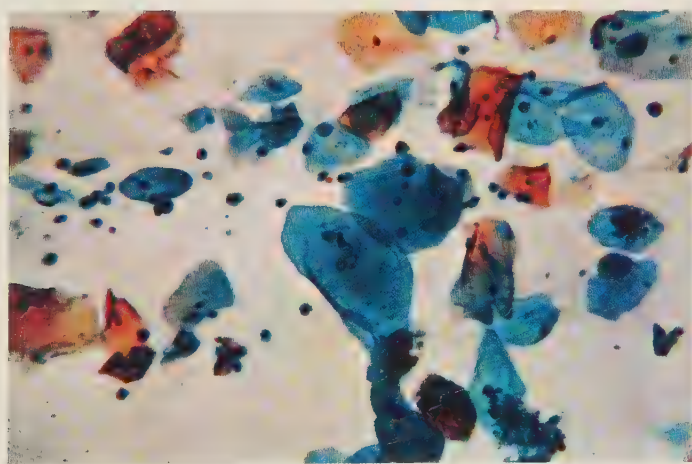


Figure N° 8 : Type de frottis urinaire de RR+.

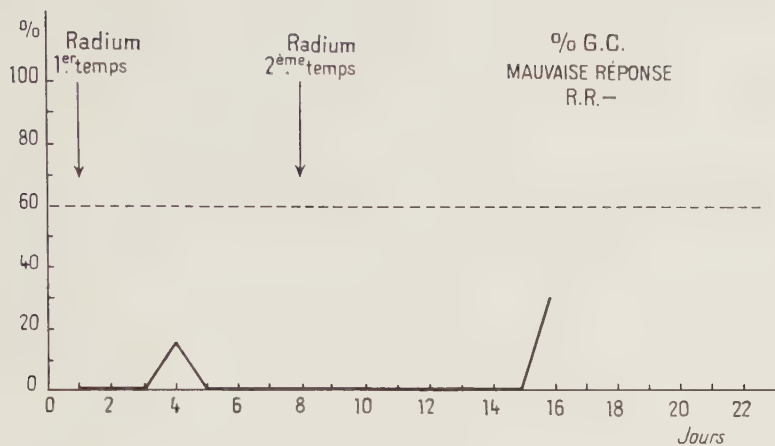


Figure n° 9 : Type de courbe de RR —.

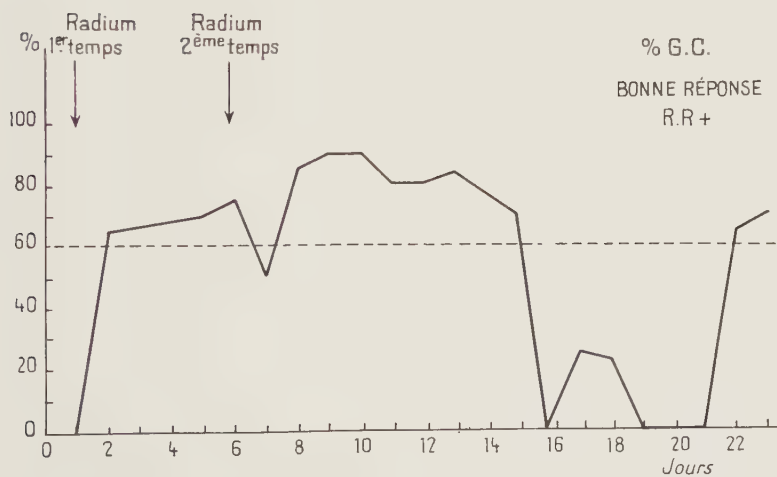


Figure n° 10 : Type de courbe de RR +.

Ces modifications sont accompagnées de modifications annexes :

- la réaction inflammatoire est constante et précoce. Elle voit son intensité diminuer au fur et à mesure que la réaction cellulaire augmente;
- les phénomènes de nécrose s'observent essentiellement pendant les applications de radium mais peuvent persister dans leur intervalle et après leur cessation : la lecture est alors rendue impossible.

La classification pronostique : est uniquement basée sur l'appréciation du nombre de « mégaloctytes » : cellules intermédiaires et superficielles de plus de 60 μ de diamètre.

La mégaloctyose réactionnelle est apparue en effet comme le phénomène le plus caractéristique et le plus facile à apprécier objectivement.

Sur le plan pratique, on détermine le diamètre de 50 cellules en faisant la moyenne entre leurs deux diamètres axiaux mesurés au micromètre. Cette détermination permet l'évaluation du taux de mégaloctytes.

Il faut du reste noter que, depuis 1963, les dimensions cellulaires ne sont plus mesurées au micromètre mais évaluées au juger, l'expérience ayant montré que la concordance entre les évaluations subjective et objective étaient excellentes.

Le taux de mégaloctyose ainsi déterminé permet de ranger les réponses en 2 catégories :

RR— : taux de mégaloctytes inférieur à 60 % (*figure n° 7*);

RR+ : taux de mégaloctytes supérieur ou égal à 60 % (*figure n° 8*).

Au début de la pratique de l'examen, les prélèvements étaient faits quotidiennement à partir du premier jour du premier temps de la curiethérapie et des courbes étaient réalisées (*fig. n° 9 et n° 10*) en portant en abscisse le taux de mégaloctyose et en ordonnée le jour du prélèvement.

Il est vite apparu que le segment intéressant de la courbe se situait entre le 9^e et le 18^e jour et, actuellement, on détermine le degré de réactivité en se basant sur le meilleur résultat (résultat optimum) obtenu pendant ce laps de temps.

Les résultats.

Matériel d'étude.

Pour déterminer la valeur pronostique de la RR telle qu'elle peut être définie par l'urocytogramme, nous avons repris les observations de 92 malades traitées par l'association radium - chirurgie entre 1959 et 1965 inclus et ayant eu au moins un prélèvement entre le 9^e et le 18^e jour.

Ces observations nous permettront d'étudier la corrélation entre les résultats de l'urocytogramme et la radio-sensibilité telle qu'elle peut être déterminée par l'examen histopathologique de la pièce opératoire. En outre, 49 de ces malades bénéficient d'un recul de 3 ans ou plus et pourront permettre un parallèle entre les résultats de l'urocytogramme et la survie à 3 ans.

Méthode d'étude.

Les renseignements puisés dans les observations cliniques ont été transcrits sur des cartes à perforations marginales conçues de la même manière que celles qui avaient permis l'étude des 529 cas suivis 5 ans et plus, et comportant deux rubriques supplémentaires pour le bilan avant tout traitement et les modalités et résultats de l'urocytogramme.

Résultats.

Le tableau n° XXXVIII donne les résultats obtenus chez les 49 malades étudiées pendant les années 1959 à 1962 inclus. Il apparaît que :

- le nombre de RR+ prédomine largement (deux RR+ pour une RR— environ)
- le nombre de non stérilisation est quatre fois plus élevé dans les RR— que dans les RR+
- le nombre de survies à 3 ans est plus de deux fois plus élevé dans les RR+ que dans les RR—.

Le tableau n° IXL donne les résultats obtenus pour l'ensemble des malades étudiées pendant les années 1959 à 1965 inclus.

On voit que :

- le nombre de RR+ prédomine plus largement encore que dans la première série (trois RR+ pour une RR—)
- le nombre de non stérilisation est plus élevé dans les RR— que dans les RR+ mais l'écart est beaucoup moins net que dans la première série : 25 contre 15 %.

Cette différence patente entre les deux séries trouve son origine dans une modification apportée à partir de 1962 au schéma d'application de la curie-thérapie.

- I) *L'intensité des réactions cellulaires varie avec la dose de rayons reçue par la muqueuse vésicale* : le sous dosage donne des RR— sans signification péjorative
- le surdosage donne des RR+ qui ne permettent pas d'affirmer la radio-sensibilité.

	Nombre de cas		Vivantes à 3 ans		T +	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
RR +	26	58	22	85	2	8
RR—	13	29	5	38	4	31
Nécrose	6	13	4		3	
TOTAL	49		31	63	9	18

TABLEAU N° XXXVIII : Survie à 3 ans sans signe d'évolution et radio-résistance (T+) en fonction de la Réaction aux Radiations (RR) telle qu'elle a pu être déterminée par l'urocytogramme chez 49 malades traitées entr 1959 et 1962.

	Nombre de cas		T +	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
RR +	63	68	10	15
RR—	20	22	5	25
Nécrose	9	10	3	
TOTAL	92		18	20

TABLEAU N° IXL : Radio-résistance (T+) en fonction de la Réaction aux Radiations (RR) telle qu'elle a pu être déterminée par l'uro-cytogramme chez 92 malades traitées entre 1959 et 1965.

	Nombre de cas	RR+		RR—		Nécrose	
		Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+
1 : vaginal	63(68%)	39(62%)	3(7%)	15(24%)	5(33%)	9(14%)	3
2 : utérin	5(5%)	4	1	1	0		
3 : mixte	24(27%)	20(83%)	6(30%)	4	0		
2 + 3	29(32%)	24(83%)	7(29%)	5(17%)	0		

TABLEAU N° XL : Corrélation entre la RR déterminée par l'uro-cytogramme et la radio-résistance en fonction du siège des tubes radifères utilisés pour la première application de radium.

	Nombre de cas	RR+		RR—		Nécrose	
		Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+
9 à 12	76	53(70%)	11(21%)	10(13%)	1(10%)	13(17%)	2(15%)
13 à 18	81	47(58%)	5(11%)	23(28%)	6(26%)	11(14%)	3(27%)

TABLEAU N° XLI : Corrélation entre la RR déterminée par l'uro-cytogramme et la radio-résistance en fonction du jour de la réponse optimum (jour n° 1 = premier jour de la première application de radium)

	Nombre de cas	RR+		RR—		Nécrose	
		Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+
1 : avant	34	26(76%)	7(27%)	6(18%)	0	2(6%)	0
2 : pendant	38	23(61%)	1(4%)	8(21%)	4	7(18%)	2
3 : après	42	28(67%)	3(11%)	8(19%)	2	6(14%)	2
2 + 3	80	51(64%)	4(8%)	16(20%)	6(38%)	13(16%)	4(31%)

TABLEAU N° XLII : Corrélation entre la RR déterminée par l'uro-cytogramme et la radio-résistance en fonction de la situation chronologique de la réponse optimum par rapport à la deuxième application de radium.

Nous avons vu que la même critique pouvait être adressée à la méthode vaginale mais ici le problème se complique du fait que le calcul de la dose reçue est pratiquement impossible : la dosimétrie directe se heurterait à de telles difficultés pratiques qu'elle n'est pratiquement pas employée au Centre Léon Bérard. L'établissement de courbes isodoses, outre son caractère fastidieux, ne donne que des résultats très théoriques.

1°) *L'intensité des réactions cellulaires varie avec la dose reçue par la vessie au cours du premier temps.*

Nous avons pu mettre en évidence l'action de la dose reçue par la vessie au cours du premier temps sur la qualité de la réponse et sa signification pronostique en comparant :

- 1 série où la curie-thérapie a été appliquée selon la méthode classique dite «de Paris» (malades traitées avant 1962)
- 1 série où les 2 temps de la méthode classique ont été inversés : premier temps endo utérin
- 1 série où le schéma traditionnel a été modifié : pour chaque temps 2 tubes dans les culs de sac vaginaux et 3 tubes dans la cavité cervico-corporéale.

On peut estimer que du fait des rapports anatomiques, entre le réservoir vésical et les voies génitales, la dose reçue par la vessie est beaucoup plus importante lorsque les tubes radifères siègent dans la cavité utérine plutôt que dans les culs de sac vaginaux.

Le tableau n° XL donne les résultats de cette étude. Il apparaît que le nombre de RR+ est plus grand et leur signification pronostique moins bonne lorsque le montage utilisé pour le premier temps comportait des tubes endo-utérins.

2°) *L'intensité des réactions cellulaires varie avec le temps écoulé entre la première application et l'examen.*

Le tableau n° XLI donne les résultats en fonction de l'intervalle entre le premier jour de la première application et l'examen dont il a été tenu compte pour apprécier la RR (examen optimum). Il apparaît que le nombre de RR+ est plus grand et leur signification pronostique moins bonne lorsque le résultat «optimum» a été obtenu avant le 13^e jour.

3°) *L'intensité des réactions cellulaires n'est pas modifiée par la dose reçue au cours du 2^e temps.*

Le tableau n° XLII donne les résultats en fonction de la situation chronologique de la réponse «optimum» par rapport à la 2^e application de radium.

Il apparaît que, paradoxalement, le nombre de RR+ baisse après la 2^e application de radium et plus encore pendant cette application. En fait, cette dimi-

nutoi du nombre des RR+ se fait aux dépens d'une augmentation des nécroses et le nombre de RR— reste inchangé.

II) *L'intensité des réactions cellulaires varie avec l'état hormonal.*

Nous avons déjà démontré que la même critique pouvait être adressée à la méthode vaginale. La composition du frottis urinaire est comme celle du frottis vaginal, variable avec le status hormonal. Or, on ne tient pratiquement compte que d'un seul type de cellules pour déterminer la RR.

Dans la méthode de GRAHAM, ce sont les cellules basales qui sont considérées comme les plus réactives et leur nombre étant d'autant plus grand que l'imprégnation hormonale est plus basse, la RR sera d'autant plus élevée que le niveau hormonal est plus bas.

Dans la méthode d'HAOUR, au contraire, ce sont les cellules superficielles qui sont considérées comme les plus réactives ce qui explique que l'intervention du facteur hormonal se fasse à l'inverse de celle observée dans la méthode de GRAHAM.

Le tableau n° XLIII donne les résultats en fonction de l'âge des malades. On voit que le nombre de RR+ est d'autant plus élevé et leur signification pronostique d'autant moins bonne que les malades sont plus jeunes.

Le tableau n° XLIV donne les résultats en fonction de l'imprégnation hormonale telle qu'elle peut être déterminée par l'examen de l'urocytogramme fait avant tout traitement qui a été réalisé dans 35 cas. On voit que le nombre de RR+ est plus élevé et leur signification moins bonne lorsque l'imprégnation hormonale est exagérée.

Au terme de cette étude, nous suggérons qu'il soit tenu compte :

- de la dose reçue par la vessie au cours de la première application, telle du moins qu'elle peut être prévue en fonction de la topographie des tubes radifères;
- du délai écoulé entre la première application et l'examen;
- du niveau d'imprégnation hormonale, tel qu'il peut être déterminé par l'âge et l'urocytogramme avant tout traitement.

Nous pensons qu'en tenant compte de ces facteurs, la méthode d'HAOUR doit permettre un pronostic de survie et de stérilisation d'une excellente précision (tableau n° XLV).

	Nombre de cas	RR+		RR—		Nécrose	
		Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+
44 ans et moins	28	23(79%)	5(22%)	6(21%)	0		
45 à 54 ans	35	25(71%)	4(16%)	6(17%)	2	4(11%)	1
55 ans et plus	29	15(54%)	1(7%)	8(29%)	3	5(18%)	2

TABLEAU N° XLIII : Corrélation entre la RR déterminée par l'uro-cyto-gramme et la radio-résistance en fonction de l'âge des malades.

	Nombre de cas	RR+		RR—		Nécrose	
		Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+	Nombre de cas	T+
Hyper-œstrogénie	11	10(91%)	5(50%)	1(9%)	0		
Imprégnation normale ou faible	24	17(71%)	1(6 %)	5(21%)	1	2(8%)	0

TABLEAU N° XLIV : Corrélation entre la RR déterminée par l'uro-cyto-gramme et la radiorésistance en fonction du degré d'imprégnation œstrogénique déterminé par le frottis avant traitement.

	Nombre de cas		T+	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
RR+	20	51	0	0
RR—	12	31	4	33
Nécrose	7	18	3	
TOTAL	39		7	18

TABLEAU N° XLV : Corrélation entre la RR déterminée par l'uro-cytogramme et la radio-résistance chez 39 malades explorées dans les conditions idéales :

- topographie exclusivement vaginale des tubes radifères au cours de la première application de radium;
- délai entre le premier jour de la première application de radium et l'examen «optimum» supérieur ou égal à 13 jours;
- imprégnation oestrogénique normale ou basse.

III) *La méthode de DAVIS.*

Les insuffisances de la méthode de GRAHAM ont incité DAVIS (113) de Baltimore à rechercher une méthode de cyto-pronostic où la dose reçue par la muqueuse soit connue de façon précise et où les résultats ne soient pas influencés par les variations hormonales.

C'est ainsi qu'est née la méthode d'étude des frottis buccaux après irradiation test.

Pratique de l'examen : Une dose de 1.500 r est administrée par un cône de 3 centimètres sur la muqueuse buccale juste en arrière de la commissure labiale (100 KV, 5 Ma, 15 cms STD et 0,5 mm Al). Des frottis sont réalisés sur la zone irradiée 3 fois par semaine, pendant 3 semaines. Ils sont colorés par la méthode de PAPANICOLAU.

Les modifications observées, sont en tout point comparables à celles des cellules vaginales normales.

La classification pronostique est basée sur les 2 éléments les plus facilement appréciables d'une manière objective : l'augmentation des dimensions cellulaires et la multiplication des noyaux.

L'étude des modifications de la surface cellulaire est réalisée par projection avec agrandissement au 1/1000^e du frottis sur une échelle planimétrique.

Les résultats.

Dans sa publication de 1960 (106) DAVIS montre que :

- sur 25 malades au Stade I, chez toutes celles qui sont mortes ou en récidives, la surface cellulaire n'avait pas augmenté ou augmenté de moins de 25 % après l'irradiation test standart (ITS);
- sur 30 malades au Stade I, chez toutes celles qui sont mortes ou en récidive, le pourcentage de cellules multinuclées après ITS était inférieur à 9;
- sur 20 malades au Stade II chez toutes celles qui sont mortes ou en récidive sauf une, le pourcentage de cellules multinuclées après ITS était inférieur à 12;
- sur 14 malades au Stade III, chez toutes celles qui sont mortes ou en récidive sauf une le pourcentage de cellules multinuclées était inférieur à 20.

Après avoir passé en revue toutes les méthodes d'histo et de cyto-pronostic, on pourrait distinguer :

- celles qui sont basées sur les réactions de la Tumeur (méthode histologique de GLUCKSMANN et méthode histo-cytologique de GUSBERG);
- celles qui sont basées sur les réactions de l'Hôte (méthodes cytologiques de GRAHAM, d'HAOUR et de DAVIS).

En fait, cette distinction serait purement artificielle puisque les unes comme les autres mesurent en réalité les réactions du complexe Hôte Tumeur :

- les modifications histologiques observées sur les biopsies sont bien des réactions de la Tumeur mais elles sont autant conditionnées par la sensibilité du cancer que par les réactions facilitatrices ou inhibitrices de l'Hôte,
- les modifications cytologiques observées sur les frottis vaginaux, urinaires ou buccaux sont bien des réactions de l'Hôte mais, rien ne permet de dire comment le même sujet aurait réagi s'il n'était pas porteur d'un cancer.

S'il fallait classer ces méthodes en fonction de leur intérêt, on pourrait dire que :

- La méthode histologique est certainement la plus précise qui rend compte du résultat local de l'ensemble de la Réaction aux Radiations.

Elle ne saurait cependant donner une certitude sur la stérilisation ou l'absence de stérilisation puisque même l'examen histologique du col entier, 6 à 8 semaines après la curie-thérapie, laisse passer des foyers en évolution et affirme la viabilité de foyers qui sont certainement destinés à mourir. En outre, sa réalisation pratique n'est pas exempte d'inconvénients et de difficultés.

- Les méthodes cytologiques qui donnent une idée plus complète de la Réaction aux Radiations sont en outre de réalisation plus facile;

- la méthode de DAVIS, qui est sans contestation possible la plus satisfaisante sur le plan théorique, perd par contre les avantages de simplicité afférents aux autres méthodes cytologiques;

- la méthode de GRAHAM, qui est la plus universellement admise, a l'inconvénient majeur d'être fondée sur des modifications morphologiques d'appréciation essentiellement subjective. Elle donne, entre les mains des cytologistes qui en ont l'habitude, d'excellents résultats;

- la méthode d'HAOUR réunit tous les avantages :

facilité des prélèvements

facilité et caractère objectif de la lecture

excellente valeur pronostique à condition de tenir compte des modalités de l'irradiation, du délai écoulé entre le premier jour de l'irradiation et l'examen et du niveau d'imprégnation œstrogénique.

Mais, comme la méthode histologique, les méthodes cytologiques ne peuvent pas, dans l'état actuel des choses, permettre d'affirmer avec certitude absolue, que la tumeur sera stérilisée par l'irradiation.

CRITERES CYTOLOGIQUES DE RADIO-SENSIBILITE.

En 1960, Ruth GRAHAM (108) a proposé une classification radio pronostique des cancers cervico utérins basée sur la présence dans le frottis vaginal fait avant traitement de cellules d'un type particulier qu'elle baptise «Sensitization Response Cells» (SR).

Critères cytologiques : les critères qui permettent d'identifier les cellules SR sont les suivants :

- 1°) forme arrondie ou ovale
- 2°) caractère basophile
- 3°) noyau bien constitué avec plusieurs amas réguliers de chromatine
- 4°) enveloppe cellulaire bien dessinée
- 5°) enveloppe nucléaire nettement définie
- 6°) cytoplasme vacuolisé (vacuoles habituellement petites et réparties uniformément dans la cellule)
- 7°) limites des vacuoles nettement visibles (aspect «en fromage de Gruyère»)
- 8°) densité du cytoplasme accrue dans les interstices entre les vacuoles.

Notons qu'il s'agit de cellules basales, leur nombre sera donc d'autant plus grand que le niveau d'imprégnation œstrogénique est plus bas ce qui fausse certainement la valeur pronostique.

Classification pronostique.

Les cas dans lesquels le frottis avant traitement permet de découvrir 10 % au plus de cellules SR sont classés SR+ et tous les autres cas SR—.

Résultats.

En 1960 (108) Ruth GRAHAM, chez 147 malades explorées et traitées par la physiothérapie, observait 69 % (37/54) de survies à 5 ans dans les SR+ contre 18 % (17/93) dans les SR—.

Cette haute valeur pronostique lui a permis de définir un schéma thérapeutique qui est appliqué à Boston depuis 1954 :

- les cas SR+ sont irradiés selon la méthode de Stockholm
- les cas SR—
 - sont opérés d'emblée s'il s'agit d'un Stade I A
 - sont irradiés dans le cas contraire et étudiés par la colpo-cytologie
- si la RR est positive, l'irradiation est poursuivie
- si la RR est négative, l'opération est réalisée s'il n'y a pas de contre-indication.

Les résultats publiés en 1964 (109) et portant sur 207 malades traitées selon ce schéma entre 1954 et 1956 ne sont guère encourageants.

SR+ 99 cas, 42 survies à 5 ans : 42 % (résultat très inférieur à celui attendu)

SR— Stade I A, 38 cas, 34 survies à 5 ans : 90 %

SR— Stades ultérieurs :

SR— RR+ 109 cas, 53 survies à 5 ans : 49 % (résultat nettement inférieur à celui attendu)

SR— RR— 18 cas, 2 survies à 5 ans : 11 % (la chirurgie de «rattrapage» n'a qu'une valeur médiocre).

En conclusion de ce chapitre consacré à l'étude de la radio-sensibilité, nous pouvons mettre en valeur 2 notions :

La radio-résistance intervient d'une façon très nette dans le pronostic. Ce phénomène peut paraître paradoxale si on considère que le temps chirurgical est l'élément essentiel de la combinaison thérapeutique. En fait, la signification de la radio-résistance est certainement très variable d'un cas à un autre et on peut schématiquement distinguer des radio-résistances vraies qui sont «rattrapables» par la chirurgie et des radio-résistances symptomatiques d'une malignité particulière et sur lesquelles la chirurgie n'a guère plus de prise que l'irradiation.

Si incertains qu'en soient les résultats, l'hystérectomie complémentaire s'impose dans les formes radio-résistantes mais, on pourrait songer à en éviter les risques dans les formes radio-sensibles.

Après avoir passé en revue toutes les méthodes d'étude de la Réaction aux Radiations, il nous est apparu qu'aucune d'entre elles ne pouvait donner de certitude absolue en ce qui concerne les chances de stérilisation tumorale. Cependant, l'urocytogramme, auquel nous accordons notre préférence donne, lorsqu'il est pratiqué dans des conditions correctes, une approximation si proche de la certitude que nous croyons licite d'abandonner l'hystérectomie complémentaire dans les formes RR+.

CHAPITRE VII

PRONOSTIC EN FONCTION DE LA LYMPHOPHILIE

Depuis l'époque des premières tentatives chirurgicales, la fréquence et la gravité de l'envahissement ganglionnaire est un phénomène bien connu.

Auguste POLLOSSON, qui à l'exemple de WERTHEIM, excisait les ganglions hypertrophiés, les trouvait envahis une fois sur trois. Il faisait observer que ce chiffre était probablement inférieur à la réalité et envisageait la nécessité du curage systématique. Il soulignait également l'importante aggravation du pronostic que comporte l'envahissement ganglionnaire mais notait que l'excision des adénopathies métastatiques pouvait, dans certains cas, donner des résultats durables. Le problème n'a guère évolué depuis.

La lymphadénectomie systématique a confirmé la grande fréquence de l'envahissement ganglionnaire qui demeure l'élément numéro un du pronostic, Le formidable développement des techniques radiothérapiques et en particulier l'utilisation des hautes énergies n'a guère fait progresser le problème thérapeutique et la lymphodénectomie demeure la seule chance de salut dans les formes N+,

I) VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE.

Le tableau n° XLVI donne la répartition de nos 529 observations en fonction des résultats de l'examen histopathologique des ganglions iliopectiniens.

Nous avons déjà souligné la fréquence très élevée de l'envahissement ganglionnaire dans notre série et démontré qu'elle pouvait être attribuée au «sous classement» de l'ensemble de notre effectif.

Le tableau n° XLVI donne également les résultats à 5 ans en fonction de l'état des ganglions. On voit que les chances de succès sont pratiquement 3 fois moins grandes en présence d'un envahissement ganglionnaire.

Dans le tableau n° XLVII, nous avons réunis les chiffres publiés récemment par quelques-uns des leaders de la chirurgie ganglionnaire. Ils concernent les formes des Stades I et II avec adénopathies métastatiques : on voit que nos résultats sont comparables aux résultats moyens (entre 30 et 35 % de survies à 5 ans).

II) VALEUR PRONOSTIQUE DES CARACTERES DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE.

La haute valeur pronostique de l'envahissement ganglionnaire étant posée, nous avons cherché à préciser le rôle de chacun de ses caractères.

CARACTERES TOPOGRAPHIQUES DE L'ENVAHISSEMENT.

Siège des ganglions envahis.

Nous ne disposons malheureusement pas de documents précis sur ce point particulier. Ce n'est en effet que depuis peu que les chaînes cellulo ganglionnaires sont disposées après leur excision sur un fantôme représentant les principaux embranchements vasculaires et permettant au pathologiste le repérage topographique exact des ganglions qui lui sont confiés.

Avant l'utilisation systématique de cette méthode, le siège des ganglions envahis n'était mentionné dans l'observation que lorsque l'envahissement, évident macroscopiquement, était décrit dans le protocole opératoire.

Nos documents sont donc trop rares et trop imprécis pour pouvoir être utilisés.

Les auteurs anglo-saxons ont coutume de distinguer :

- les ganglions du groupe I : tous les ganglions ilio-pelviens à l'exclusion des ganglions sacrés;
- les ganglions du groupe II : ganglions sacrés, inguinaux et lombo aortiques.

Leurs statistiques concordent à donner l'envahissement des ganglions du groupe II pour 10 fois moins fréquent que celui des ganglions du groupe I et pour lui attribuer une gravité sans appel.

En ce qui concerne les ganglions du groupe I, BRUNSCHWIG, en 1962 (125), sur 523 specimens de lymphadenectomie comportant 125 cas avec envahissement ganglionnaire donne la répartition suivante :

— ganglions «obturateurs»	44 cas
— ganglions iliaques externes	35 cas
— ganglions hypogastriques	33 cas
— ganglions paramétriaux et paracervicaux	32 cas
— ganglions iliaques primitifs	24 cas

Il ne constate aucune différence pronostique entre ces diverses catégories topographiques. Il insiste particulièrement sur le fait que l'envahissement des

	Vivantes à 5 ans		Vivantes à 5 ans en évolution		Mortes d'évolution		Mortes de cause inconnue		Mortes du fait du traitement		Mortes d'affection intercurrente		Perdus de vue		TOTAL	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
N+	42	25,0	7	4,2	82	48,8	15	8,9	18	10,7	2	1,2	2	1,2	168	31,8
N—	260	72,0	7	1,9	41	11,4	8	2,2	29	8,1	8	2,2	8	2,2	359	68,2
TOTAL	302	57,1	14	2,6	123		23		47		10	1,9	10	1,9	529	

TABLEAU N° XLVI : Résultats à 5 ans en fonction des données de l'examen histopathologique de la pièce de lymphadénectomie.

	Nombre de cas	Survies à 5 ans	
		Nombre de cas	%
BRUNSCHWIG 1960 (59)	91	33	36
MEIGS 1955 (70)	48	17	36
MITANI 1962 (71)	62	23	37
MORTON 1949 (72)	31	9	28
ROCHET 1964 (76)	21	8	38
CENTRE LEON BERARD	147	42	29

TABLEAU N° XLVII : Résultats à 5 ans dans les formes N+ dans 5 statistiques récentes de lymphadénectomie pour cancer du col au Stade I ou II.

	Nombre de cas		Survies à 5 ans	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Droit	48	30,0	18	37,5
Gauche	41	25,7	15	36,6
Unilatéral	89	55,7	33	37,1
Bilatéral	71	44,3	8	11,3
TOTAL	160		41	

TABLEAU N° XLVIII : Résultats à 5 ans en fonction du côté de l'envahissement ganglionnaire.

	Nombre de cas		Survies à 5 ans	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Un seul	53	33,1	28	52,8
Plusieurs	107	66,9	13	12,1
TOTAL	160		41	

TABLEAU N° IL : Résultats à 5 ans en fonction du nombre de ganglions envahis.

ganglions hypogastriques ne comporte pas plus de gravité que pour les autres localisations (9 survies à 3 ans pour 29 cas = 31 %) ce qui doit pousser, malgré les difficultés techniques qu'il comporte, à faire systématiquement et complètement le curage des ganglions de l'échancrure sciatique.

La technique de DARGENT et GUILLEMIN nous paraît, à cet égard, très supérieure à toutes celles décrites dans la littérature qui permet, grâce à la résection du nerf présacré qu'elle comporte, une exposition optimum de cette région difficilement accessible.

Côté de l'envahissement ganglionnaire.

Le tableau n° XLVIII donne la répartition des cas N+ en fonction du côté atteint (pour tous les paragraphes concernant les caractères de l'envahissement ganglionnaire, l'étude porte uniquement sur les 160 observations où les modalités de l'envahissement étaient mentionnées avec suffisamment de précision dans l'observation). Il apparaît que :

- l'envahissement bilatéral est presque aussi fréquent que l'envahissement unilatéral alors que GORTON, de Lund, (64) en 1953 ne le trouve mentionné que dans 7 % des cas de l'ensemble de la littérature et ne le constate que 4 fois sur 16 dans sa série personnelle. Nous voyons, là encore, une preuve du «sous classement» de notre effectif;
- la signification pronostique de l'envahissement bilatéral est importante : le taux de survies à 5 ans est plus de 3 fois plus bas dans l'envahissement bilatéral.

NOMBRE DE GANGLIONS ENVAHIS

Le tableau n° IL donne la répartition des cas N+ en fonction du nombre de ganglions envahis. Il apparaît que :

- l'envahissement de plusieurs ganglions est deux fois plus fréquent que l'envahissement d'un seul ganglion, alors que MITANI, de Nagasaki (71) en 1962 trouve sur 62 cas 31 métastases uniganglionnaires et 31 métastases diffuses. Nous voyons là une nouvelle preuve du «sous classement» de nos observations;
- la signification pronostique de l'envahissement pluri-ganglionnaire est considérable : le taux de survies à 5 ans est près de 5 fois plus bas dans les envahissements diffus.

VOLUME DES METASTASES GANGLIONNAIRES

Il s'agit là, malgré les apparences, d'un caractère assez difficile à apprécier.

Nous avons distingué les cas où c'est l'examen histo-pathologique qui a révélé la métastase et ceux où le volume et la consistance des ganglions avaient fait affirmer leur envahissement avant l'examen histologique.

Le tableau n° L donne les résultats de cette étude. Il apparaît que :

- les envahissements évidents macroscopiquement sont près de 3 fois plus fréquents que les envahissements révélés par l'examen histologique;
- la signification pronostique de l'envahissement massif est nette.

Nous avons à ce propos répertorié tous les cas où la dissection des ganglions envahis avait entraîné une plaie vasculaire ou nécessité une résection.

Nous avons trouvé 11 observations de ce type :

- pour les 8 cas de plaie vasculaire, on a pu recourir à la suture 4 fois, on a dû lier le gros vaisseau en amont de la lésion 1 fois et on a été contraint de laisser des pincés à demeure 3 fois;
- les 3 résections ganglionnaires ont porté une fois sur la ~~veine~~veine, une fois sur l'artère et une fois sur les deux éléments de l'axe hypogastrique.

Une seule de ces 11 malades est retrouvée vivante à 5 ans (observation n° 539 : résection de l'artère hypogastrique à la naissance de ses 2 branches postérieure), 3 sont mortes dans les suites opératoires, les 7 autres dans les mois suivants du fait d'une reprise évolutive.

Nous croyons pouvoir, à partir de ces constatations, souligner la vanité des excisions ganglionnaires «à tout prix» qui aggravent formidablement le geste opératoire sans permettre d'espérer une survie prolongée.

III) CAUSES DE LA MORT EN FONCTION DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE.

Le tableau n° XLVI montre que :

- la mortalité par complication du traitement est légèrement plus élevée dans les cas N+;
- la mortalité par évolution cancéreuse secondaire est multipliée par 4 lorsque les ganglions ilio-pelviens sont envahis.

	Nombre de cas		Survies à 5 ans	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Envahissement microscopique	47	29,3	15	31,9
Envahissement macroscopique	113	70,7	26	23,0
TOTAL	160		41	

TABLEAU N° L : Résultats à 5 ans en fonction du volume des métastases ganglionnaires.

	Nombre de cas suivis	Récidives locales		Récidives vaginales et pélvienues M		Métastases		Métastases lymphogènes	
		Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
N+	131	64	48,9	21	32,8	36	27,5	13	36,1
N—	308	36	11,9	21	58,4	19	6,2	4	21,0
TOTAL	439	100	22,8	42	42,0	55	13,9	17	30,9

TABLEAU N° LI : Récidives et métastases au cours des 5 premières années dans les formes lymphophiles (N+) et non lymphophiles (N—).

Le tableau n° LI où sont répertoriées les récurrences et métastases en fonction des résultats de l'examen histologique des ganglions montre que :

- les récurrences locales sont près de 4 fois plus fréquentes dans les cas N+ et que, parmi ces récurrences, le pourcentage de localisations vulvo-vaginales et pelviennes médianes c'est-à-dire de formes relativement curables, est 2 fois plus bas;
- les métastases sont près de 5 fois plus fréquentes dans les cas N+ et parmi elles les métastases lymphogènes prédominent comme on pouvait s'y attendre, très nettement.

BRUNTSCH de Berlin (126) rapporte en 1956 que l'autopsie de 14 malades mortes dans les suites d'une lymphadénectomie lui a révélé dans 3 cas la présence d'un envahissement latent des ganglions haut situés. C'est là la cause essentielle de l'échec du traitement dans les formes N+ : dans un nombre important de cas, l'envahissement des ganglions ilio-pelviens s'accompagne d'un envahissement à distance et la lymphadénectomie, aussi poussée qu'elle puisse s'imaginer, est déjà dépassée.

IV) RESERVES SUR LA VALEUR PRONOSTIQUE DE LA LYMPHOPHILIE.

Les réserves qu'on peut formuler sur la valeur pronostique de la lymphophilie sont de deux ordres. Les premières découlent de notre *mode d'appréciation de l'envahissement lymphatique*.

1°) Les ganglions confiés au pathologiste ne représentent pas la totalité des relais lymphatiques de l'utérus. Manquent en effet :

- les ganglions dits para-cervicaux et urétéraux que les partisans de la chirurgie pure trouvent envahis avec une remarquable fréquence, et dont l'identification est impossible dans un paramètre irradié. En fait, si l'irradiation nous prive du critère de malignité que représente l'envahissement des ganglions du paramètre, on peut estimer que, du point de vue pratique, leur stérilisation par les rayons γ représente la meilleure chance de guérison;
- les ganglions des relais secondaires : ganglions inguinaux et ganglions lombo-aortiques. Or, l'envahissement «discontinu» est une éventualité qui, pour rare qu'elle soit, ne saurait être exclue;
- un certain nombre de ganglions ilio-pelviens. En effet, si la résection ganglionnaire que comporte la technique de DARGENT et GUILLEMIN est beaucoup plus étendue que celle de la plupart des autres, elle néglige cependant presque fatalement certains gîtes. Il en est ainsi, comme nous l'avons

déjà souligné, du gîte rétrocrural. Mais, c'est également le cas des ganglions de la fossette de CUNEO et MARCILLE et de la coulée cellulo lymphatique qui les réunit à la chaîne obturatrice.

Le cliché standard, fait après lymphadénectomie chez les malades ayant subi une lymphographie avant l'intervention, démontre, en effet, que ces éléments sont souvent négligés. Or, nous sommes persuadés qu'un bon nombre de ces «récidives sans récurrences» dont nous avons fait mention dans le troisième chapitre et plus spécialement des sciatiques sans masse pelvienne ou lombaire perceptible, sont dues à des récurrences ganglionnaires au niveau de la fossette sacro-lombaire.

Le curage de cette région recouverte par les vaisseaux iliaques primitifs et sillonnée par les veines lombaires est évidemment difficile. La résection de l'artère hypogastrique telle qu'on la pratique dans les éviscérations pelviennes et qui permet de récliner en dehors l'axe des vaisseaux iliaques primitifs est la clef de l'excision large de ces ganglions que JONESCO classait dans le système profond ou sous et rétro vasculaire par opposition au système superficiel ou pré et péri vasculaire.

2°) L'examen de routine tel qu'il a été pratiqué dans la quasi totalité de nos cas est insuffisant pour affirmer l'intégrité d'un ganglion.

AHRENS de Hambourg (124) en 1961, reprend les spécimens de 85 lymphadénectomies et réalise pour chaque ganglion 350 à 400 coupes. Il voit passer le taux de N+ de 11,5 à 25 % pour le Stade I et de 36 à 41 % pour le Stade II.

Les secondes découlent de ce que nous avons exposé à propos de corrélations entre lymphophilie et extension locale d'une part, lymphophilie - radio-sensibilité d'autre part.

On peut en effet estimer que *la signification de l'envahissement ganglionnaire est différente dans chacune des formes évolutives* que nous avons définies dans le chapitre consacré à la radio-sensibilité.

Dans la forme habituelle, l'envahissement ganglionnaire ne survient que tardivement. Il n'est, en somme, que la conséquence du franchissement d'une certaine frontière (vraisemblablement la limite col-paramètre) et c'est plus le caractère tardif de l'intervention thérapeutique que l'extension lymphatique, elle-même, qui fait la gravité.

Dans les formes à tempo rapide, la lymphophilie n'est, au même titre que la radio-résistance, que l'un des critères de la malignité globale.

Dans les formes dont l'évolution est dominée par la lymphophilie, l'envahissement ganglionnaire constitue l'élément essentiel de la gravité,

Dans les formes radio-résistantes vraies, la lymphophilie n'est qu'un élément contingent.

En fait, quelque soit sa signification réelle dans l'évolution du cancer, l'envahissement ganglionnaire s'accompagne d'une importante aggravation du pronostic et commande la lymphadénectomie qui nous apparaît comme la seule chance de guérison.

En effet, dans notre expérience, l'efficacité de l'irradiation des aires ganglionnaires est pratiquement nulle.

V) ACTION DE LA PHYSIOTHERAPIE SUR LES METASTASES GANGLIONNAIRES.

Il est bien évident que les doses délivrées à la paroi pelvienne au cours de la curie-thérapie endo-cavitaire sont rigoureusement incapables de stériliser les métastases ganglionnaires.

GORTON, à Lund (64) en 1954 a mesuré, au cours de lymphadénectomies menées par voie extra-péritonéale, les doses reçues par la paroi pelvienne pendant une irradiation intra-vaginale et intra-utérine test, faite simultanément. Il estime que pour un traitement complet délivrant 2.700 mgeh pour l'utérus et 4.500 mgeh pour le vagin, les ganglions obturateurs reçoivent 860 r, les ganglions de la bifurcation iliaque 630 r et les ganglions rétro-cruraux 750 r en moyenne.

On peut même se demander si la curie-thérapie, en détruisant le tissu cancéreux dans une zone circonscrite ne favorise pas la dissémination au-delà des frontières de son action.

Ce fut là la première question que nous nous sommes posés en constatant que nos taux d'envahissement ganglionnaire dépassaient de très loin la plupart de ceux publiés par les partisans de la chirurgie pure.

En fait, pendant les années 1952 à 1955, une série de malades a été irradiée à la fois par curie-thérapie endo-cavitaire et par radiothérapie transcutanée axée sur les parois pelviennes. Le tableau n° LII montre que les taux de N+ sont pratiquement identiques chez les malades ayant reçu une irradiation combinée et chez celles soumises à la radium-thérapie simple.

Ce n'est donc pas le caractère incomplet de l'irradiation qui est responsable de la grande fréquence de l'envahissement ganglionnaire dans notre série mais bien, comme nous l'avons plusieurs fois souligné le «sous classement» global de notre effectif.

	PAS DE RADIO-THERAPIE				RADIO-THERAPIE				TOTAL		
	Nombre de cas	N +		%	Nombre de cas	N +		%	Nombre de cas	N +	
		Nombre de cas				Nombre de cas				Nombre de cas	%
Stade I	156	42		27	27	6		22	183	48	26
Stade II	226	77		34	64	22		34	290	99	34
Stade III	9	5			18	8		44	27	13	48
Stade non précisé	21	6			8	2			29	8	28
TOTAL	412	130		32	117	38		32	529	168	32

TABEAU N°o LII : Fréquence de l'envahissement ganglionnaire chez les malades soumises à la radio-thérapie avant l'intervention.

De nombreux auteurs ont contrôlé par une lymphadénectomie le plus souvent isolée (c'est-à-dire sans hystérectomie complémentaire) les effets de l'irradiation transcutanée sur la fréquence de l'envahissement ganglionnaire.

Les résultats des travaux les plus récents sont exposés dans le tableau n° LIII. Parmi eux, il nous semble intéressant de résumer ceux de :

CARTER (60). En 1958 cet auteur fait état d'une série de 277 malades atteintes de cancer cervico-utérin tous Stades, soumises à la lymphadénectomie après irradiation pour 156 d'entre elles et sans irradiation préalable pour les 121 autres. Les résultats en fonction du Stade sont exposés dans le tableau n° LIII. Les résultats en fonction du mode d'irradiation sont intéressantes à considérer : le taux de N+ qui s'élève à 15 % pour les 53 malades ayant subi une irradiation mixte est à 16 % pour les 25 cas de curie-thérapie pure, 22 % pour les 67 cas de radiothérapie pure et 26 % pour les 11 cas d'irradiation incorrecte contre 19 % pour les cas non irradiés.

BOTELLA LLUSIA (58) qui, en 1962, publie une série de 60 cancers du col au Stade III soumis à la lymphadénectomie extra péritonéale. Il voit passer le taux de N+ de 33,3 % pour les 15 malades non irradiées et pour les 15 malades irradiées par radium-thérapie endo-cavitaire pure à 20 % pour les 15 malades traitées par radiothérapie conventionnelle (3000 à 4000 r sur chaque paramètre) et 13,3 % pour les 15 malades ayant reçu de la radiothérapie à haut voltage ou de la cobalt-thérapie (5000 à 7000 r sur chaque paroi pelvienne).

RUTLEDGE de Houston (77) qui, en 1958, rapporte les résultats de 100 lymphadénectomies pour cancer du col au Stade III irradiées par curiethérapie endo-cavitaire et par irradiation transcutanée par 22 MEV Betatron. Il n'observe que 22 métastases ganglionnaires dont 5 hors du champ d'irradiation.

GRAY de New-York (65) qui, en 1958 également, fait état d'une série de lymphadénectomies pour cancer aux Stades I, II et III. Le taux de N+ passe de 18 % chez les 61 malades non irradiées à 2 % chez les 55 malades irradiées par Radiumthérapie plus Betatron ou Cobaltthérapie. Mais le taux de complications post-opératoires s'élève au chiffre prohibitif de 25 %.

Il apparaît donc que les moyens conventionnels n'ont qu'une action très faible ou nulle sur la fréquence de l'envahissement ganglionnaire. Les hautes énergies semblent par contre avoir une action très nette mais elles sont cependant incapables de stériliser parfaitement les adénopathies satellites du cancer cervico-utérin. La lymphadénectomie complémentaire reste donc la seule chance de survie et sa gravité est considérablement accrue du fait de l'irradiation.

Par contre la radio-thérapie faite à titre post-opératoire dans les cas N+ semble avoir une action très favorable puisque le taux de survies à 5 ans passe de 16,9 % (11/65) chez les malades non irradiées à 30,1 % (31/103) chez les

	STADE I		STADE II		STADE III		TOTAL	
	pas d'irradiation	irradiation	pas d'irradiation	irradiation	pas d'irradiation	irradiation	pas d'irradiation	irradiation
BOTELLA LLUSIA (58) 1					33	20		
2					33	13		
CARTER (60)	14	8	43	27	100	25	19	19
GORTON (64)		10		18				16
GRAY (65)	11	10	35	4			18	2
MEIGS (70)							25	22
RUTLEDGE (77)						22		
CENTRE LEON BERARD	27	22	34	34	(56)	44	32	32

TABLEAU N° LIII : Fréquence de l'envahissement ganglionnaire (%) chez les malades soumises à la radio-thérapie pré-opératoire dans 6 statistiques récentes

Botella Llusia 1 = irradiation conventionnelle

2 = irradiation par supra-volt-thérapie (cobalt ou bétatron).

malades irradiées. Nous pensons que la radio-thérapie complémentaire intervient en stérilisant les éléments de petit volume ayant échappé au bistouri et c'est dans cette perspective que des essais d'irradiation par iode radio-actif introduit par voie endo-lymphatique ont été entrepris depuis peu au centre anti-cancéreux de Lyon.

Ces constatations nous incitent à persister dans l'attitude définie en 1946 par DARGENT et GUILLEMIN et à considérer la lymphadénectomie comme la seule méthode rationnelle de traitement des métastases ganglionnaires du cancer du col. On conçoit donc l'intérêt de leur dépistage précoce.

V — DEPISTAGE PRECOCE DES METASTASES GANGLIONNAIRES

Parfaitement inaccessibles à l'examen clinique les métastases ganglionnaires du cancer cervico-utérin ne pouvaient, avant l'ère de la lymphographie, être dépistées que par les déviations ou les compressions des organes de voisinage que détermine leur évolution.

Les résultats de l'*urographie intraveineuse* et de la *phlebographie ilio cave* restent à cet égard d'un intérêt primordial. Mais les données ainsi obtenues sont loin d'avoir la précision de celles fournies par la lymphographie.

1) La lymphographie.

Deux dates marquent l'histoire de l'exploration radiologique directe du système lymphatique :

— 1952 : description par KINMONTH d'un procédé (injection sous-cutanée d'un colorant vital) permettant de repérer les collecteurs lymphatiques, de les disséquer et d'injecter dans leur lumière une substance radio opaque. La finesse des canaux obligeait à utiliser les opacifiants hydro solubles qui ne donnaient que des images très fugaces et étaient pratiquement résorbés dès le franchissement du premier relais ganglionnaire.

— 1961 : première utilisation d'un nouvel opacifiant liposoluble d'une fluidité suffisante pour en permettre l'injection intra lymphatique : le lipiodol ultra fluide.

Au Centre anticancéreux de Lyon, les premières lymphographies au lipiodol ultra fluide ont été réalisées début novembre 1961 et le nombre d'examen pratiqués dépasse actuellement 700.

En 1963 (127), nous pouvions faire état d'une série de 33 malades atteintes de cancer du col, explorées par lymphographie et soumises à un contrôle opéra-

toire. Notre expérience porte actuellement sur 78 cas et nous en apporterons le fruit sans référence à l'abondante littérature française et étrangère concernant la question dont la bibliographie a été faite d'une façon très complète dans la thèse de DUQUESNEL (Lyon 1963) et dans la très belle monographie publiée par le centre anticancéreux de Nice en 1964 (L'Expansion, éditeur).

1) *Pratique de l'examen :*

La technique que nous utilisons dérive directement de celle de KINMONTH. Le repérage du vaisseau lymphatique est réalisé grâce au Patent Blue Violet introduit par voie sous cutanée au niveau du premier espace interdigital. La dissection est faite sous anesthésie locale au niveau de la tête du premier métatarsien. Le cathétérisme est réalisé avec une aiguille de 4 à 5/10^e de millimètre et l'injection du produit de contraste a lieu en 1 heure en moyenne, la quantité injectée étant de 8 cc de chaque côté en général.

Une première série de films est réalisée dès la fin de l'injection, le but de cette première série étant de s'assurer de la réussite de l'injection et de posséder un document montrant l'aspect des vaisseaux.

Une deuxième série est tirée à la 24^e heure comportant un film de face centré comme une radiographie de l'arbre urinaire et deux films centrés à la même hauteur mais faits en oblique droit et oblique gauche sur le sujet en décubitus. C'est cette série de clichés qui est utilisée pour l'examen des ganglions.

Les complications septiques locales et à distance que nous avons observées au début de notre pratique ont actuellement disparu grâce à une asepsie plus rigoureuse.

Par contre, l'hyperthermie s'observe toujours dans la même proportion d'un cas sur deux environ soit simple décalage thermique fugace soit réaction subfébrile se prolongeant 3 à 4 jours soit plus rarement réaction thermique importante au-dessus de 39° nécessitant une thérapeutique active.

De même, les échecs sont devenus exceptionnels au fur et à mesure que notre expérience grandissait.

2) *Les images observées.*

1) *L'image normale.*

Il ne semble pas superflu, avant d'aborder la description de la lymphographie normale, de faire un bref rappel anatomique. La connaissance exacte de la topographie des ganglions ilio-pelviens et des voies de drainage du col utérin constitue en effet le préliminaire indispensable à cette étude.

Topographie des ganglions ilio-pelviens (figure n° 11).

Rien n'est à changer à la description magistrale de CUNEO et MARCILLE (1901) qui divisaient les ganglions ilio-pelviens en 3 grands groupes en fonction de leur disposition para vasculaire.

GANGLIONS ILIAQUES EXTERNES disposés en 3 chaînes :

Chaîne externe : 3 à 4 ganglions tendant à s'insinuer entre le bord interne du psoas et l'artère iliaque externe, le ganglion le plus bas, situé immédiatement en arrière de l'arcade crurale, prenant nom de ganglion rétro crural externe.

Chaîne moyenne : le plus souvent 2 ganglions placés sur la face antérieure ou interne de la veine iliaque externe, le plus haut étant situé immédiatement en avant de l'origine de l'artère hypogastrique (ganglion de la bifurcation iliaque), le plus bas à égale distance de la bifurcation iliaque et de l'arcade crurale.

La présence d'un troisième ganglion en arrière de l'arcade crurale (ganglion rétro-cru-ral moyen) est interprétée comme une segmentation du ganglion rétro-cru-ral externe.

Chaîne interne : 3 à 4 ganglions situés au-dessous de la veine iliaque externe et immédiatement au-dessus du nerf obturateur, ce qui vaut à ces éléments le qualificatif impropre d'obturateurs.

Ganglions iliaques internes contenus dans l'épaisseur de la gaine hypogastrique sont situés :

- les uns dans l'interstice des branches viscérales de l'artère hypogastrique (artère ombilico prévésicale, artère utérine, artère hémorroïdale moyenne);
- les autres au niveau de l'origine de l'artère fessière;
- d'autres enfin au niveau des 2^e et 3^e trous sacrés antérieurs sur le trajet de l'artère sacrée latérale.

GANGLIONS ILIAQUES PRIMITIFS disposés en 3 groupes :

Groupe externe : 2 ganglions placés en dehors de l'artère iliaque primitive;

Groupe moyen : 3 à 4 ganglions logés dans la fossette sacro-lombaire (fossette de CUNEO et MARCILLE) et recouverts par les vaisseaux iliaques primitifs;

Groupe interne : plusieurs ganglions constituant avec ceux du côté opposé le «groupe du promontoire» et disposés en 2 amas, l'un inférieur et droit sous jacent à la veine iliaque primitive, l'autre supérieur et gauche reposant sur cette veine.

Voies de drainage du col utérin.

La description de LEVEUF et GODARD (1923) basée sur la dissection de 150 cadavres frais d'enfants nouveaux-nés, après injection dans la paroi utérine de solution de Gerota a mis un terme définitif aux discussions sur le drainage lymphatique de l'organe.



Figure N° 11 : Topographie des ganglions ilio-pelviens.

Nous avons repris sur quelques cadavres de femmes adultes l'étude des voies lymphatiques du col après injection de Patent Blue Violet et nous avons obtenu des documents qui confirment en tous points la description initiale.

La voie principale (figure n° 12).

Les collecteurs «principaux» satellites de l'artère utérine l'abandonnent à la jonction 1/3 moyen 1/3 externe du ligament large pour se porter transversalement en dehors et après avoir croisé l'artère puis le nerf obturateur se jettent dans *le ganglion principal* situé toujours très en avant de l'artère hypogastrique (5 cms en moyenne) et le plus souvent (2 fois sur 3) très en dessous de la veine iliaque externe au contact du nerf obturateur : on voit qu'il s'agit du ganglion moyen de la chaîne iliaque externe - interne.

Dans quelque cas (1 fois sur 3) le ganglion se trouve en situation préveineuse : il s'agit alors du ganglion inférieur de la chaîne iliaque externe moyenne.

Les voies collatérales

— Voie hypogastrique : les collecteurs, satellites postéro inférieurs de l'urètre, se terminent dans les ganglions de la palmure hypo-gastrique.

— Voie sympathique : les collecteurs, satellites du bord supérieur de la lame nerveuse hypo-gastrique, se terminent dans les ganglions sacrés latéraux.

Au delà de leurs relais primaires, les voies principales et accessoires vont se prolonger dans les chaînes iliaques primitives et lombo aortiques.

Le lymphadénogramme normal.

Notons, en guise de préliminaire que la lymphographie par voie pédieuse telle que nous la pratiquons ne saurait imprégner que les voies de drainage du membre inférieur c'est-à-dire les chaînes iliaque externe et iliaque primitive. Les ganglions hypo-gastriques ne seront visibles qu'en cas d'anastomose anormale ou de reflux pathologique.

Compte tenu de cette restriction, l'image observée sur le cliché de la 24^{me} heure correspond assez exactement à la description de CUNEO et MARCILLE. Chaque ganglion apparaît sous forme d'une tache à réticulation homogène et à contours réguliers, circulaires ou polycycliques, ovalaires ou elliptiques.

Les repères topographiques de la description anatomique qui sont essentiellement vasculaire et nerveux manquent évidemment sur le cliché et nous avons cherché en reprenant les dossiers des malades opérées à déterminer les repères osseux de chaque élément. Cette détermination se heurte à de grandes difficultés

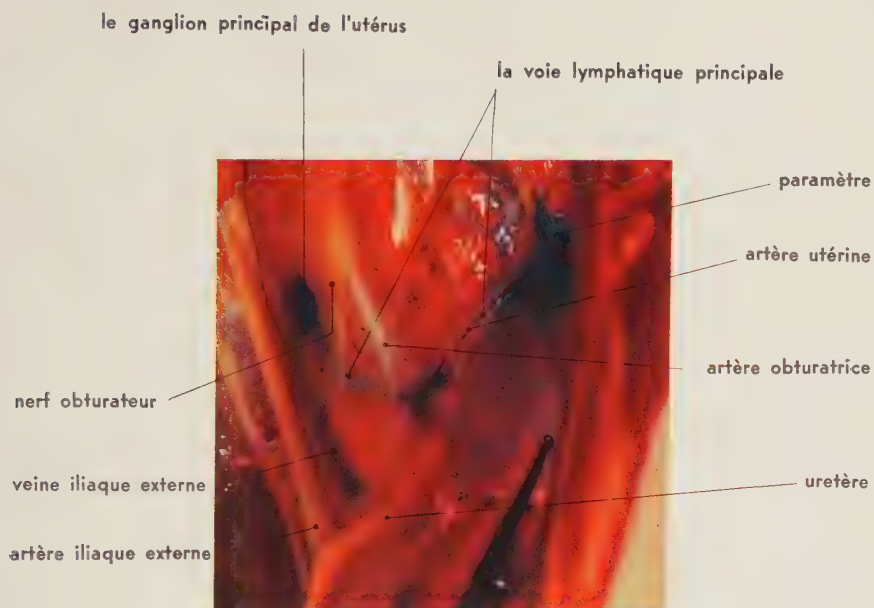


Figure N° 12 : La voie lymphatique principale et le ganglion principal de l'utérus mis en évidence sur le cadavre frais après injection de Patent Blue Violet dans la portion sous-isthmique du col.

du fait des variations des repères osseux eux-mêmes d'une part et des éléments à repérer d'autre part.

En effet, l'incidence radiologique n'est jamais rigoureusement identique et les variations individuelles de la conformation squelettique sont multiples. En outre, les variations de l'arbre vasculaire iliaque (sinuosités anormales surtout) entraînent automatiquement des variations dans les rapports des chaînes lymphatiques paravasculaires avec le cadre osseux.

Le groupe iliaque externe.

C'est sur le cliché de 3/4 que l'étude du groupe iliaque externe est la plus facile. Sur le cliché de face, en effet, les 3 chaînes se superposent ou ne sont séparées que par un intervalle minime. L'incidence oblique les montre par contre nettement séparées, étagées parallèlement à la ligne inominée.

Chaîne sous veineuse.

L'axe des éléments ganglionnaires qui constituent cette chaîne part du centre de la cavité cotyloïde, croise la surface quadrilatère parallèlement à la ligne inominée, constitue la tangente au sommet de la grande échancrure sciatique et touche l'interligne sacro-iliaque au niveau de l'angle antérieur de l'aileron sacré.

Cette chaîne comporte classiquement trois éléments :

1 — Le ganglion distal ou ganglion rétro-crural interne est toujours retrouvé sur la lymphographie. Il se projette sur la surface quadrilatère. Son pôle inférieur, parfois scindé de la masse principale, débordant plus ou moins sur la tête fémorale et son pôle supérieur se rapprochant plus ou moins du bord antérieur de la grande échancrure sciatique. Il est généralement elliptique, parfois ovale à grosse extrémité supérieure ou quadrilatère.

2 — Le ganglion moyen, retrouvé 9 fois sur 10, se projette tangentiellement à la grande échancrure sciatique et déborde plus ou moins soit en haut soit en bas.

Il a parfois une forme elliptique ou ovale et des contours réguliers, il est alors souvent flanqué en dedans de petites taches de la dimension d'un grain de blé. Nous l'avons vu plus souvent avec des contours déchiquetés par de multiples micro-lacunes périphériques ou fragmenté en lames parallèles liées les unes aux autres par des vaisseaux plus ou moins dilatés ou enfin morcellé totalement ou partiellement en multiples petites taches à contours irréguliers disposés sans ordre géométrique précis dans l'aire de projection du ganglion.

3 — Le ganglion proximal est inconstant. Il se projette sur l'interligne sacro-iliaque, il est généralement petit (de la taille d'un noyau de cerise à contours réguliers et homogène.

Les solutions de continuité qui séparent les divers éléments constitutifs de cette chaîne iliaque externe sous-veineuse sont toujours peu étendues (20 mm au maximum) et parfois sillonnées par des traces vasculaires. Elles sont souvent absentes et les ganglions sont alors soudés les uns aux autres en une lame unique étendue du fond du cotyle à l'interligne sacro-iliaque, plus ou moins moniliforme.

Chaîne externe.

A l'opposé de la chaîne sous-veineuse constante, riche en éléments ganglionnaires étroitement juxtaposés, la chaîne externe est inconstante pauciganglionnaire et discontinue.

1 — Le seul élément absolument constant de cette chaîne est le ganglion rétrocrural externe qui en constitue le point de départ. Il se projette au niveau de l'extrémité supérieure du cotyle. Il est généralement unique, parfois double, rarement triple, arrondi ou polycyclique et volumineux.

Il est parfois homogène mais sa réticulation n'a jamais la densité habituelle ailleurs et plus d'une fois sur deux, il présente un aspect lacunaire : soit petite lacune centrale, soit lacune périphérique amputant l'un de ses pôles, soit même lacune géante ne laissant s'imprégner de lipiodol qu'une coque périphérique du pôle inférieur.

2 — Les autres éléments sont étagés sur un axe parallèle à la ligne inominée et tangent au pôle inférieur du ganglion rétrocrural externe. En effet, on constate toujours, au cours des dissections, que le ganglion rétrocrural est plaqué sur la face antérieure de l'artère iliaque externe au niveau de l'origine de l'artère épigastrique qu'il recouvre tandis que les éléments situés au-dessus s'insinuent entre le psoas et l'artère. Ces derniers ne représentent que des ganglions interrupteurs placés sur le trajet efférent du rétro-crural et en tant que tels sont inconstants, peu volumineux et éloignés les uns des autres.

Ils manquent complètement environ une fois sur deux et la chaîne se trouve réduite au seul ganglion rétrocrural. Ils ne dessinent que rarement une chaîne complète de trois ganglions au moins et l'on trouve le plus souvent un seul ganglion situé à une distance variable du rétro-crural et surplombant le ganglion moyen de la chaîne sous-veineuse ou se projetant sur l'interligne sacro-iliaque. Le volume de ces éléments ganglionnaires dépasse rarement celui du noyau de cerise. Ils sont généralement régulièrement arrondis ou elliptiques et homogènes.

Chaîne moyenne.

La chaîne moyenne ou préveineuse est la moins constante des trois chaînes iliaques externes. Elle ne draine d'ailleurs pas directement la circulation lymphatique du membre inférieur mais naît de la convergence de deux faisceaux de collecteurs provenant des ganglions rétro-cruraux externe et interne.

Elle est constituée de deux éléments :

1 — l'un est situé à l'aplomb du ganglion moyen de la chaîne interne allongé suivant un axe parallèle à l'axe général des chaînes iliaques externes;

2 — l'autre, qui n'est autre que le ganglion de la bifurcation iliaque, se projetant sur l'interligne sacro-iliaque suivant un axe situé parfois dans le prolongement de l'axe du précédent mais dessinant plus souvent avec ce dernier un angle obtus ouvert en dehors, ce qui correspond à la constatation anatomique d'un ganglion croisant obliquement l'origine de l'artère iliaque externe.

Les dimensions de ces 2 éléments ganglionnaires sont très variables d'un sujet à l'autre et ils se présentent soit comme une tache circulaire de la taille d'un noyau de cerise soit comme une tache allongée des dimensions d'un noyau de datte ou plus. Ils ont généralement des contours réguliers et une densité homogène.

3 — On observe parfois une image ganglionnaire entre les deux ganglions rétro-cruraux mais elle doit être considérée comme une fragmentation du ganglion rétro-crural externe.

Cette description est bien illustrée par la figure n° 13 où les éléments ganglionnaires sont presque tous présents et volumineux (aspect inflammatoire). On repère sans difficultés sur les clichés de 3/4 et sur le cliché de face les 3 chaînes de la description classique.

Il n'en n'est pas toujours ainsi comme le montre la figure n° 14. La principale source de difficultés provient de la superposition possible sur le cliché de 3/4 des chaînes sous-veineuse et moyenne.

Il devient alors nécessaire d'étudier le cliché de face et le cliché de 3/4 controlatéral sur lequel la chaîne sous-veineuse, satellite de la paroi pelvienne, reste «collée» au squelette alors que les chaînes latéro artérielle et latéro veineuse sont déportées en dedans : il apparaît ainsi que la chaîne sous-veineuse dite interne est en fait souvent la plus externe des trois.

Le groupe iliaque primitif. La description des ganglions du groupe iliaque primitif est difficile. En effet, du fait des modifications des rapports entre les gros vaisseaux, les chaînes lymphatiques divergent de dehors en dedans et c'est sur le cliché de face que les divers groupes ganglionnaires s'individualisent le mieux. Leur projection se fait sur des massifs osseux très épais et leur imprégnation lipiodolée n'est pas toujours aussi dense que pour les chaînes iliaques externes.

1) Le groupe interne dit groupe du promontoire fait suite à la chaîne iliaque externe sous veineuse. Il y a toujours une solution de continuité de plusieurs centimètres entre le ganglion proximal de la chaîne sous-veineuse et les ganglions du promontoire bien vue sur les clichés de 3/4.

Nous avons rencontré ce groupe du promontoire avec une grande fréquence. Il est constitué par la juxtaposition sur la face antérieure de la 5^{me} vertèbre lombaire ou du disque L-5, S-1 des ganglions sous-veineux droits et gauches.

On individualise toujours nettement deux ganglions arrondis se projetant de part et d'autre de la ligne médiane sur le bord antérieur de "aileron sacré et dans leur intervalle un nombre variable de ganglions soit arrondis soit aplatis et obliquement convergents.

2) Le groupe externe est toujours identifié. Il se présente comme une lame étendue obliquement de l'interligne sacro-iliaque à l'extrémité de l'intervalle L-4, L-5. Cette lame est généralement continue, et la démarcation est difficile à faire entre ce qui appartient aux chaînes iliaques primitives et aux chaînes latéro-caves ou latéro-aortiques.

3) Les ganglions du groupe moyen qui occupe le fond de la fossette sacro-lombaire sont les plus difficiles à identifier car inconstants, noyés dans la graisse et se projetant sur le flanc latéral de la 5^{me} vertèbre lombaire.

On observe généralement plusieurs petits ganglions arrondis se projetant sur l'aileron sacré dans l'intervalle des deux groupes précédents.

II) *Les images pathologiques* peuvent être classées sous deux rubriques :

Les lacunes.

Image de soustraction, la lacune traduit l'envahissement partiel du ganglion : seuls les sinus respectés par la métastase sont imprégnés de lipiodol et visibles radiologiquement. Suivant le siège du bourgeon néoplasique au sein du ganglion on distinguera des lacunes centrales et des lacunes périphériques.

ILLUSTRATIONS

TYPE DE LYMPOGRAPHIES NORMALES



Figure n° 13 : Type de lymphographie normale. Tous les ganglions ilio-pelviens qui sont ici légèrement hypertrophiés du fait d'une inflammation banale sont visibles. Les 3 chaînes iliaques externes et primitives de la description de CUNEO et MARCILLE sont facilement identifiées.

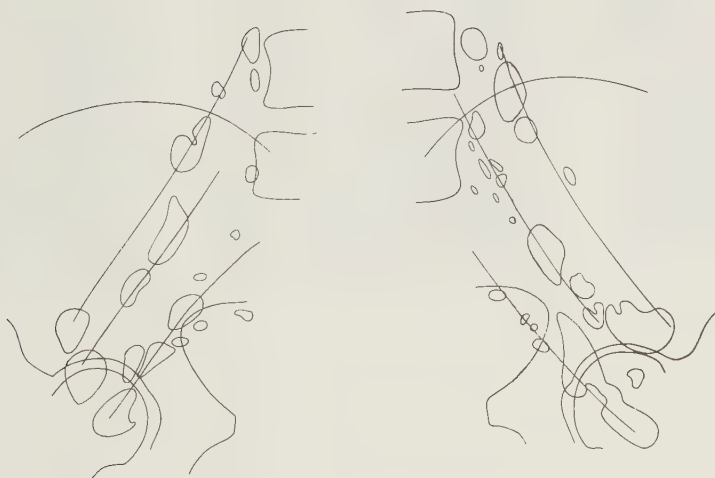
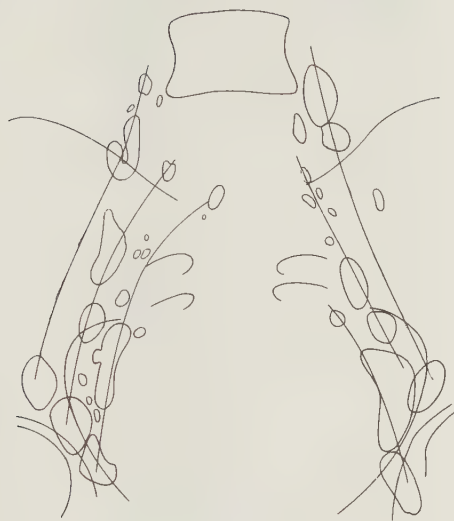


Figure n° 13 bis



Figure n° 14 : Nécessité dans certains cas de l'examen des 3 incidences pour la mise en évidence des 3 chaînes ganglionnaires.



Figure n° 14 : bis

La lacune centrale se présente dans son expression mineure comme un simple défaut de dimensions variables situé au sein d'une image ganglionnaire à contours respectés.

On appréciera mieux les dimensions exactes de la lacune en confrontant l'image observée sur le 3/4 avec celle projetée sur le cliché de face et le 3/4 controlatéral.

A un degré de plus la métastase ayant envahi la partie centrale du ganglion seuls les deux pôles sont imprégnés et prennent l'aspect de deux taches triangulaires dont les bases incurvées se regardent par leur concavité.

Au dernier degré, la métastase envahit toute la partie centrale du ganglion et seule une coque périphérique se trouve imprégnée.

La lacune périphérique peut siéger sur l'un des bords d'une lame ganglionnaire. Ces lacunes marginales érodent plus ou moins le ganglion et lui donnent un aspect reniforme.

Plus souvent la lacune périphérique ampute plus ou moins largement l'un des pôles du ganglion. Ces lacunes polaires prennent des aspects très différents selon le volume du noyau néoplasique : seul le pôle sain est visible, il se présente soit comme une image triangulaire à bords plus ou moins convexes et à base concave, soit comme une simple lamelle opaque en coquetier.

Les défauts d'imprégnation.

Traduisant l'envahissement massif d'un ganglion ou d'un groupe de ganglions, les défauts d'imprégnation peuvent revêtir 2 aspects :

1) Il peut s'agir d'un défaut plus ou moins étendu dans une chaîne ganglionnaire et, on comprend tout l'intérêt de la connaissance approfondie de l'image normale pour interpréter un tel symptôme.

2) Il s'agit plus souvent d'un aspect «marécageux» segmentaire. On trouve dans l'aire de projection du ganglion ou du groupe de ganglions des taches opaques réticulées, de dimensions variables intermédiaires entre la tête d'épingle en verre et le noyau de cerise, disséminées sans ordre géométrique et des stries longitudinales grossières, d'allure vasculaire.

La figure n° 15 illustre bien les 2 principaux types d'images dues à l'envahissement métastatique.

Les résultats.

Comme nous l'avons annoncé, 78 malades soumises à l'examen ont subi un contrôle opératoire :

- lymphadénectomie intra péritonéale selon la technique de DARGENT et GUILLEMIN, 38 fois;
- lymphadénectomie extra péritonéale selon la technique de SUBOTH MITRA, 31 fois;
- intervention exploratrice simple, 9 fois.

Dans les 69 premiers cas, nous disposons d'une confrontation anatomo radiologique complète : lymphographie préopératoire - repérage per opératoire des ganglions - radiographie de la pièce - examen histo pathologique de chaque ganglion.

Dans les 9 autres cas où les ganglions étaient inextirpables, nous disposons d'un élément supplémentaire sous forme du repérage des contours de l'adénopathie par des clips de neuro-chirurgie permettant de préciser sur le cliché post-opératoire les limites de la lacune ou du défaut d'imprégnation.

156 chaînes ilio-pelviennes (78 x 2) ont donc été contrôlées après lymphographie. Ce chiffre doit, en fait, être diminué des 11 cas où l'injection échoua d'un côté et de 2 cas où l'intervention exploratrice ne fut qu'unilatérale. Restent donc 143 chaînes effectivement imprégnées et contrôlées.

Dans 35 cas, on avait affirmé l'intégrité des ganglions et elle fut confirmée 34 fois.

Dans 108 cas, on avait affirmé ou suspecté l'envahissement métastatique et il ne fut confirmé que 41 fois.

Ces résultats montrent bien les difficultés de l'interprétation de la lymphographie. Il ne faut en effet pas se laisser abuser par l'excellente concordance constatée dans les cas où la lymphographie paraissait normale. Toutes les images ne répondant pas strictement aux deux critères de la lymphographie normale ont été considérées comme suspectes ou pathologiques :

- pour le critère topographique toute absence d'imprégnation de l'un ou de plusieurs des ganglions de la description classique a été considérée comme due à son envahissement massif.
- pour le critère morphologique, tout aspect lacunaire ou «marécageux» a été considéré comme dû à un envahissement partiel.



Figure n° 15 : Type de lymphographie pathologique. Cancer du col au Stade II.
 A gauche, double lacune du ganglion de la bifurcation iliaque et absence d'imprégnation des ganglions obturateurs : envahissement massif obligeant à réséquer l'artère hypogastrique.
 A droite absence d'imprégnation du ganglion de LEVEUF et GODARD : envahissement massif.

Cette extrême sévérité dans l'appréciation des critères d'envahissement n'a pas empêché dans un cas de passer à côté d'une métastase de type nodulaire qui respectait les sinus périphériques et où le ganglion avait, par conséquent, un aspect strictement normal tant sur le cliché pré-opératoire que sur la radiographie de la pièce.

Elle explique, en outre, le grand nombre de discordance constaté dans les cas où la lymphographie était considérée comme suspecte ou pathologique (plus de 60%).

Les causes d'erreur, sont en effet multiples qui peuvent affecter l'un ou l'autre des 2 critères de l'envahissement.

Critère topographique.

1°) Rappelons d'abord que les ganglions de la palmure hypogastrique et les ganglions sacrés latéraux qui constituent les relais primaires des voies de drainage collatérales du col utérin ne sont pas imprégnés. La lymphographie par voie pédieuse ne pourra donc jamais permettre d'affirmer l'intégrité de ces ganglions;

2°) Certains ganglions de petit volume, bien que normalement imprégnés de lipiodol, ne sont pas visibles sur les clichés, du fait de l'épaisseur des interpositions entre le foyer, le ganglion, la plaque. C'est ce que l'on peut appeler les «absences d'imprégnation photographiques».

Nous avons observé un cas d'absence d'imprégnation globale de tous les ganglions ilio-pelviens qui furent trouvés normaux à l'intervention et criblés de vacuoles optiquement vides, stigmates de leur imprégnation, à l'examen microscopique, mais dont les dimensions ne dépassaient pas 4/2 millimètres (figure n° 16).

3°) Les absences congénitales de tel ou tel ganglion ou groupe de ganglions sont fréquentes qui réaliseront des «absences d'imprégnations anatomiques».

— Seuls les ganglions rétro-cruraux et les ganglions latéro-caves ou latéro-aortiques sont pratiquement constants.

— Le ganglion moyen de la chaîne obturatrice où aboutit la voie principale du drainage de l'utérus n'est pas absolument constant.

— Les ganglions du promontoire qui sont les relais secondaires des voies de drainage rétro-urétérales font souvent défaut.

— Les ganglions des chaînes iliaques externe moyenne et iliaque primitive moyenne manquent environ 1 fois sur 2.

— Les ganglions interrupteurs de la chaîne iliaque externe latéro-artérielle sont très inconstants.

En principe toute absence d'imprégnation doit être tenue pour pathologique.

En fait, il nous a semblé, étant donné la fréquence de leur agénésie d'une part et la rareté de leur envahissement au cours de l'évolution du cancer du col d'autre part, que les absences d'imprégnation des ganglions du promontoire n'empêchaient pas de porter le diagnostic de lymphographie normale, en l'absence de signes associés : stase d'amont ou altérations morphologiques des ganglions adjacents. De même, avec davantage de réserves, pour les ganglions des chaînes moyennes.

Critères morphologiques.

Les causes sont nombreuses qui peuvent donner des images lacunaires simulant l'envahissement métastatique.

L'involution adipeuse réalise des images lacunaires qu'il est bien difficile de distinguer des images analogues dues à l'envahissement néoplasique partiel. Le mécanisme est du reste le même : blocage d'une partie des sinus du ganglion par un tissu néoformé : bourgeon néoplasique métastatique — ou lobules graisseux (figure n° 16).

Le problème ne se pose naturellement que devant l'image lacunaire isolée c'est-à-dire devant l'image de soustraction amputant une partie d'un ganglion unique, les ganglions voisins ayant un aspect normal, et les signes de stase étant absents.

L'intégrité des ganglions adjacents est sans valeur puisqu'il peut très bien s'agir d'une métastase unique. L'absence de signe de stase ne permet pas davantage de conclure à la bénignité puisque l'envahissement partiel d'un ganglion unique ne saurait avoir de retentissement circulatoire. Par contre, certains éléments peuvent orienter le diagnostic différentiel.

— Le siège du ganglion atteint : la métastase ganglionnaire unique siégeant plus volontiers au niveau d'un relais primaire du drainage du col (ganglion obturateur moyen ou ganglion de la bifurcation iliaque) alors que l'involution adipeuse frappe avec prédilection les ganglions rétrocruraux. Le ganglion rétrocrural externe en particulier a très souvent un aspect lacunaire en dehors de tout envahissement néoplasique et on ne peut jamais trancher sur son intégrité.

— Le siège de la lacune au sein du ganglion : alors que la lacune néoplasique siège indifféremment au centre ou à la périphérie du ganglion la lacune d'involution adipeuse siège toujours au niveau du hile, c'est-à-dire au niveau d'un pôle ou d'un bord.

— Le volume de la lacune : il n'est guère qu'au niveau du ganglion rétrocural externe que la lacune bénigne puisse prendre des proportions importantes allant jusqu'à réduire l'image ganglionnaire à une mince ligne circulaire. Partout ailleurs elle respecte toujours la plus grande partie du ganglion.

La figure n° 17 donne une bonne illustration de ces lacunes non néoplasiques.

L'inflammation banale réalise soit des aspects micro polylacunaires soit des aspects marécageux et aucun critère ne permet de les distinguer des images analogues dues à l'envahissement métastatique. La figure n° 18 illustre bien la difficulté des problèmes diagnostiques posés par ce type de modification où les altérations qui semblaient les plus étendues étaient dues à l'involution adipeuse (côté gauche), alors que celles qui paraissaient circonscrites (côté droit) étaient dues à l'envahissement néoplasique.

Nous attendions beaucoup dans l'interprétation de ces images lacunaires douteuses de l'étude du «déblayage radiologique» par des clichés tardifs (6 à 8 semaines après l'injection) pensant que, en cas d'évolution néoplasique, le lipiodol devait rester bloqué dans les sinus laissés libres.

En fait, la pratique de quelques cas nous a appris que, quelque soit leur nature, les aspects lacunaires s'accroissaient de façon progressive avec le temps qui ne saurait donc constituer un critère diagnostique valable.

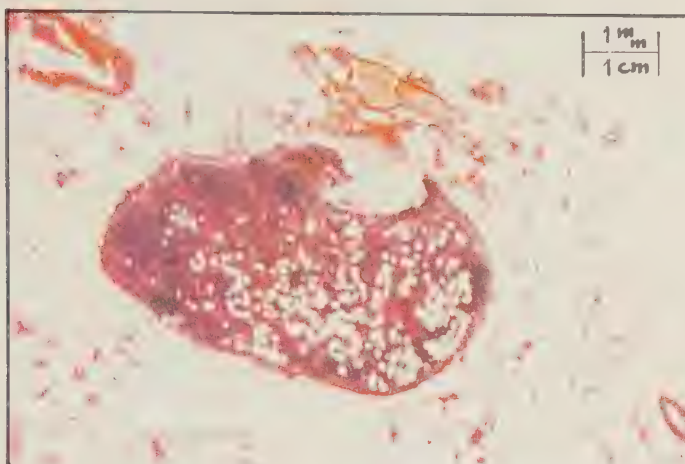
L'inflammation tuberculeuse, les lésions endométriotiques, sarcoïdoses (GORTON) ou autres qui peuvent affecter les ganglions pelviens et que nous n'avons personnellement jamais rencontrés donnent probablement des images très voisines de celles de l'envahissement néoplasique et créent une source d'erreur supplémentaire.

Au total, la lymphographie par voie pédieuse apparaît comme un moyen très médiocre de dépistage précoce des métastases ganglionnaires. Il est en effet nécessaire que le foyer néoplasique atteigne un certain volume pour donner des images pathognomoniques dont l'interprétation est en outre le plus souvent difficile.

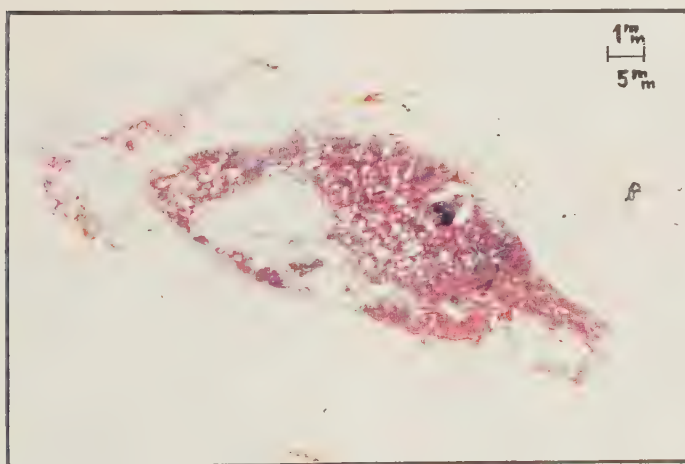
Si l'examen permet, dans certains cas, d'affirmer ou de suspecter fortement l'envahissement ganglionnaire, il n'autorise jamais, à notre sens, à le refuter formellement.

Les Examens Associés.

La phlébographie ilio cave a été associée à la lymphographie par de nombreux auteurs. Nous n'en possédons aucune expérience.



Ce ganglion bien que normalement imprégné de lipiodol (nombreuses vacuoles optiquement vides) n'était pas visible sur le cliché du fait de sa petite taille : «absence d'imprégnation photographique».



Volumineuse lacune centrale par dégénérescence adipeuse simple.

Figure N° 16 : Preuves anatomo-pathologiques de certaines difficultés du diagnostic lymphographique.

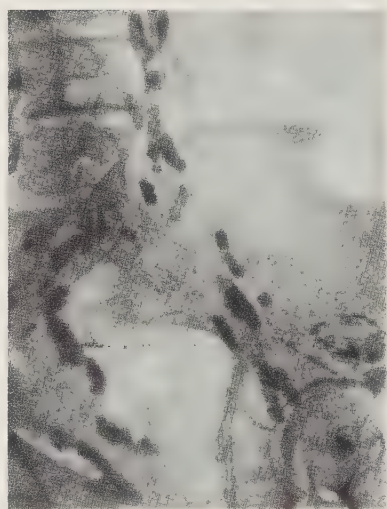
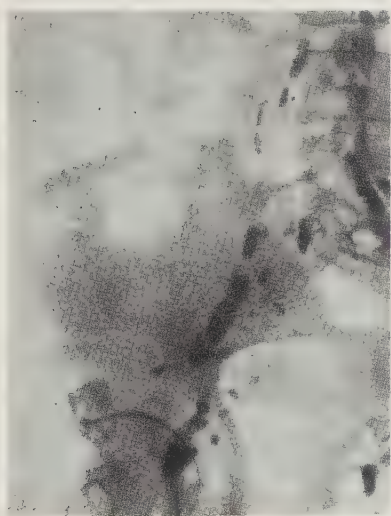


Figure N° 17 : Type de lacune bénigne (ganglion rétrocrural interne droit).



Figure n° 18 : Type d'image de «mauvaise imprégnation» difficile à interpréter : —

- à gauche l'importante solution de continuité dans la chaîne obturatrice avait été interprétée comme due à un envahissement massif. Il s'agissait, en fait, d'une involution adipeuse;
- à droite, l'aspect «en mie de pain» de la chaîne obturatrice avait fait porter le diagnostic d'inflammation simple. Il s'agissait d'un envahissement massif.

Il est bien évident qu'elle n'a d'intérêt que dans les métastases volumineuses. Elle peut rendre, dans ces cas, d'éminents services en permettant de préciser la valeur d'une absence d'imprégnation.

La scintigraphie, utilisée depuis plusieurs années par les auteurs italiens, la scintigraphie lymphatique fait actuellement l'objet d'essais contrôlés au centre anticancéreux de Lyon.

On utilise du lipiodol marqué. La radio-activité des 20 cc nécessaires à l'injection bilatérale varie en fonction du délai écoulé entre la fabrication du produit et son utilisation. Elle se situe entre 7 et 15 Mc. L'examen est pratiqué comme à l'habitude. L'utilisation d'un flacon intermédiaire entre la seringue d'injection et le catheter, réduit au minimum les risques d'irradiation du praticien.

Les mesures de la radio activité sont réalisées à la 24^{me} heure grâce au balayage étendu que permet le mémonucléographe.

Les images obtenues sont d'une assez grande netteté et se superposent d'une façon assez nette à l'image radiologique. La figure n° 19 illustre bien les mérites comparatifs des deux méthodes. Tous les ganglions identifiés sur la radiographie sont retrouvés sur le scintigramme mais la grosse lacune observée au niveau d'un ganglion iliaque externe droit n'y est pas visible. Le problème diagnostique que pose cette lacune reste donc entier et ne sera résolu que par l'exploration chirurgicale.

Si cette méthode est d'un intérêt thérapeutique primordial qui complète l'action de la chirurgie en stérilisant les éléments de petit volume qui ont échappé au bistouri, son intérêt diagnostique paraît donc, par contre, très réduit.



Figure n° 19 : Lymphographie au lipiodol ultra fluide marqué.

En conclusion de ce chapitre consacré à l'étude de la lymphophilie, 3 notions méritent d'être soulignées :

L'aggravation du pronostic que comporte l'extension lymphatique est considérable. Elle est directement proportionnelle à l'étendue de l'envahissement ganglionnaire et peu ou pas du tout influencée par sa signification réelle (lymphophilie véritable ou étape finale d'une extension lentement progressive).

La lymphadénectomie demeure la seule chance de guérison, en cas de métastases ganglionnaires. L'irradiation transcutanée, aussi bien en radiothérapie conventionnelle qu'à l'aide des Hautes Energies est incapable de stériliser complètement les adénopathies satellites du cancer cervico utérin.

La lymphographie ne permet jamais d'affirmer de façon formelle l'intégrité des ganglions ou relaie la circulation du col utérin.

Elle ne pourra donc, en aucun cas, dispenser de la lymphadénectomie. Elle peut, par contre, lorsqu'elle montre des signes de suspiscion ou de certitude pousser à hâter l'heure de la chirurgie de façon à intervenir avant le stade de l'inextirpabilité.

— — — — —

CHAPITRE VIII

CORRELATION ENTRE LES TROIS ELEMENTS CARDINAUX DU PRONOSTIC

Nous avons, dans les précédents chapitres démontré que Radio résistance et lymphophilie augmentaient avec le Stade. Le tableau n° LIV illustre cette corrélation où il apparaît que le taux des formes T— N— diminue quand on passe d'un Stade au Stade supérieur en même temps qu'augmentent les taux des formes T+ et N+ sous leurs 3 combinaisons possibles.

Mais ce même tableau montre également qu'à tous les Stades, on peut rencontrer n'importe laquelle des 4 combinaisons des facteurs T et N.

Ce phénomène illustre l'hypothèse que nous avançons dans le chapitre consacré à l'étude de la Radio sensibilité selon laquelle existeraient 4 grandes formes évolutives du cancer cervico utérin.

— Les catégories T— N+ et T+ N— englobent tous les cas dont l'évolution est dominée par la lymphophilie ou la radio-résistance.

— C'est dans la catégorie T— N— que se trouvent les formes les plus courantes (extension lentement progressive — radio-résistance et lymphophilie tardives).

— C'est dans la catégorie T+ N+ que se rangent les formes à tempo rapide.

Cependant, il faut bien noter qu'un Stade III T+ N+ peut être aussi bien l'aboutissement final d'une évolution lentement progressive ou une simple étape sur la voie d'une généralisation rapide.

A l'inverse, un Stade I T— N— peut être aussi bien l'expression d'une forme lente que le point de départ de n'importe laquelle des 3 formes évolutives.

En effet, l'absence des 2 critères de malignité que constituent la persistance de foyers tumoraux au niveau du col et l'envahissement des ganglions n'est pas un indice certain de bénignité. La dose standard d'irradiation peut fort bien stériliser une tumeur «à vocation radio résistante» mais de volume encore restreint. L'exploration chirurgicale peut, en outre, survenir avant l'envahissement ganglionnaire qui fait pourtant partie du «programme évolutif» de la lésion.

L'intervention thérapeutique précoce peut décapiter la malignité masquée de la lésion. Dans un certain nombre de cas, elle ne fait que l'effacer temporairement : c'est ainsi que nous expliquons le pourcentage d'échecs non négligeable, observé dans le traitement des Stades I T— N—.

En d'autres termes, le Stade I qui constitue une énigme au premier examen dans l'ignorance où l'on est de sa radio sensibilité et de son extension latente, le reste encore 6 semaines plus tard lorsque l'examen histopathologique de la pièce opératoire est négatif dans l'impossibilité où l'on se trouve de connaître son «programme évolutif».

En fait, si la signification réelle des 4 groupements possibles des facteurs T et N est très variable d'un cas à un autre, ils possèdent sur le plan statistique une valeur pronostique très nette comme le montre le tableau n° LV

On pourra donc, après l'examen histopathologique de la pièce opératoire, distinguer au sein de chacun des Stades cliniques 4 catégories pronostiques très tranchées et ce n'est pas un des moindres mérites de l'association radium chirurgie que d'apporter cette précision dans le pronostic qu'aucune autre méthode thérapeutique ne peut donner (tableau n° LVI).

	T— N—		T+ N—		T— N+		T+ N+		TOTAL
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	
Stade I	117	63,9	18	9,8	34	18,6	14	7,7	183
Stade II	152	52,4	39	13,4	66	22,8	33	11,4	290
Stade III	7	25,9	7	25,9	7	25,9	6	22,3	27
Stade non précisé	19		2		4		4		29
TOTAL	295	55,7	66	12,5	111	21,0	57	10,8	529

TABEAU N° LIV : Données de l'examen histo-pathologique de l'ensemble de la pièce opératoire (col et ganglions) en fonction du Stade Clinique.

	Vivantes à 5 ans		Vivantes à 5 ans en évolution		Mortes d'évolution		Mortes de cause inconnue		Mortes du fait du traitement		Mortes d'affection intercurrente		Perdus de vue		TOTAL	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
T— N—	224	75,9	7	2,4	24	8,1	7	2,4	20	6,8	8	2,7	5	1,7	295	55,7
T+ N—	36	54,5			17	25,7	1	1,6	9	13,7			3	4,5	66	12,5
T— N+	34	30,6	6	5,5	30	45,0	9	8,1	9	8,1	2	1,8	1	0,9	111	21,0
T+ N+	8	14,0	1	1,8	32	56,1	6	10,5	9	20,8			1	1,8	57	10,8
TOTAL	302	57,1	14	2,6	123	23,3	23	4,3	47	8,9	10	1,9	10	1,9	529	

TABLEAU N° LV : Résultats à 5 ans en fonction des données de l'examen histo-pathologique de l'ensemble de la pièce opératoire (col et ganglions).

	T- N-			T+ N-			T- N+			T+ N+			TOTAL		
	Nombre de cas	Survies à 5 ans		Nombre de cas	Survies à 5 ans		Nombre de cas	Survies à 5 ans		Nombre de cas	Survies à 5 ans		Nombre de cas	Survies à 5 ans	
		Nombre de cas	%		Nombre de cas	%		Nombre de cas	%		Nombre de cas	%		Nombre de cas	%
Stade I	117	98	83,8	18	11	61,1	34	15	44,1	14	3	21,4	183	127	69,4
Stade II	152	109	71,7	39	22	56,4	66	19	28,8	33	5	15,2	290	155	53,5
Stade III	7	3		7	1		7	0		4	0		27	4	14,8
Stade non précisé	19	14		2	2		4	0		4	0		29	16	55,7
TOTAL	295	224	75,9	66	36	54,5	111	34	30,6	57	8	14,0	529	286	57,2

TABEAU N° LVI : Résultats à 5 ans en fonction du Stade clinique et des résultats de l'examen histo-pathologiques de la pièce opératoire (col et ganglions).

CHAPITRE IX

VALEUR PRONOSTIQUE DE QUELQUES ELEMENTS ACCESSOIRES

Nous avons groupé les éléments accessoires du pronostic sous 2 rubriques : ceux dépendants du terrain et ceux dépendant de la tumeur elle-même. Si cette classification ne pose aucun problème pour des facteurs comme l'âge ou la formule histologique, elle est par contre beaucoup plus artificielle pour des éléments comme la forme clinique ou la forme anatomique dans lesquelles interviennent aussi bien le potentiel évolutif de la Tumeur que les réactions de défense de l'Hôte.

En outre nous étudierons dans ce chapitre la valeur pronostique des réactions à l'agression chirurgicale.

1) ELEMENTS DEPENDANT DE L'HOTE.

Age.

Le tableau n° XV montre que le taux de survie à 5 ans décroît régulièrement quand on passe d'une décade à la décade supérieure. En fait, ces différences ne sont pas significatives ($P < 0,10$). En outre, une analyse plus poussée nous a montré que cette détérioration de pronostic était due essentiellement à :

- une augmentation du taux de la mortalité du fait du traitement qui passe de 1,8 % chez les femmes de moins de 40 ans, à 6,3 % chez les femmes de 40 à 49 ans, 15,2 % chez les femmes de 50 à 59 ans et 10,3 % chez les femmes de 60 ans et plus;
- une augmentation du taux de la mortalité par maladie intercurrente et qui passe de 0 % chez les femmes de moins de 40 ans à 1,1 % chez les femmes de 40 à 49 ans, 1,7 % chez les femmes de 50 à 59 ans et 6,4 % chez les femmes de 60 ans et plus.

Le taux de mortalité par évolution cancéreuse secondaire décroît au contraire régulièrement quand on passe d'une décade à la décade supérieure : 26,9 % chez les femmes de moins de 40 ans, 26,1 % chez les femmes de 40 à 49 ans, 22,2 % chez les femmes de 50 à 59 ans, 14,1 % chez les femmes de 60 ans et plus.

Le taux de non stérilisation tumorale (T+) et d'envahissement ganglionnaire (N+) sont rigoureusement identiques dans les différentes décades.

La répartition par Stades est, par contre, plus défavorable chez les femmes âgées que chez les femmes jeunes en ce sens que le taux de Stades I passe de 44,8 % chez les femmes de moins de 40 ans à 42,6 % chez les femmes de 40 à 49 ans, 30,3 % chez les femmes de 50 à 59 ans et 27,3 % chez les femmes de 60 ans et plus.

Mais il faut noter que les femmes âgées consultent en moyenne plus tard que les femmes jeunes : les délais d'évolution inférieurs à 3 mois représentent 54,8 % des cas chez les femmes de moins de 40 ans contre 51,6 % chez les femmes de 40 à 49 ans, 41,4 % chez les femmes de 50 à 59 ans et 41,1 % chez les femmes de 60 ans et plus.

En outre, on peut penser que l'apparition du premier symptôme est chez les femmes âgées un événement plus tardif dans l'histoire de la lésion, le traumatisme sexuel qui en est le révélateur habituel étant plus rare chez elles. Au total, on peut avancer que, paradoxalement, le caractère défavorable de la répartition des Stades cliniques chez les femmes âgées est en fait l'indice d'un mode d'évolution plus débonnaire.

En conclusion, il apparaît donc que, contrairement à la première impression, le pronostic serait plus favorable chez les femmes âgées. Il serait fastidieux d'énumérer tous les travaux qui ont été consacrés à l'étude de l'influence de l'âge sur le pronostic du cancer du col et dont la bibliographie très complète a été faite par WOLFF (139) en 1953.

Le plus documenté d'entre eux est celui de :

— LINDELL (133) qui, en 1952, reprenait tous les travaux antérieurs et analysait les résultats de 5.258 cas traités au Radium hemmet entre 1910 et 1944. Après correction en fonction de l'espérance de vie affectée à chaque groupe d'âge, pour chacune des périodes d'observation envisagées, il apparaît que le pronostic s'améliore légèrement avec l'âge.

Facteurs héréditaires.

Il nous paraît intéressant de signaler le travail récent de :

— ROTKIN d'Oakland (136) qui, en 1961, entreprend une enquête généalogique très poussée chez 55 femmes atteintes de cancer du col et 55 femmes non atteintes (au total 3.687 ascendants et collatéraux ont été passés en revue). Il établit que les cancéreuses ont plus d'ascendants cancéreux et appartiennent plus

volontiers à des familles à cancers multiples : il s'agit alors le plus souvent de cancers de la peau atteignant les membre maculins de la lignée.

Il en déduit que, bien qu'elle ne soit certainement pas de type dominant, on peut supposer qu'il existe une transmission héréditaire des tumeurs épidermoïdes spino-cellulaires : cancers du col chez la femme et cancers de la peau chez l'homme.

Facteurs raciaux.

On connaît les multiples travaux sur la rareté du cancer du col chez les femmes juives. Il ne s'agit pas, à proprement parler, d'un facteur racial : c'est l'absence due à la circoncision du partenaire du facteur cancérigène que constitue le smegma qui explique en effet cette immunité de la femme juive.

Il semble, du reste, que l'âge auquel l'homme a été soumis à la posthectomie ait un rôle déterminant.

— HUBER à Addis Abeba (131) a, en effet, observé, en 1960, que le nombre des cancers du col était, en Ethiopie, aussi grand (50/100.000) qu'en Europe occidentale ou aux USA, bien que la quasi totalité de la population mâle soit soumise à la circoncision. Mais, l'opération rituelle qui est pratiquée dans les 10 premiers jours de la vie dans la religion juive est faite en général plus tardivement dans la religion musulmane.

Toutes les statistiques officielles américaines démontrent la prédominance du cancer du col chez les femmes de race noire.

— CRISTOFFERSON de Jefferson (130) a, en 1960, démontré, grâce à une statistique établie à partir des registres d'un établissement réservé aux indigents, que les taux de cancers du col étaient au contraire plus élevés chez les femmes blanches.

La prédominance du cancer du col chez les femmes noires ne serait donc que la conséquence du bas niveau de vie qui est leur lot aux USA.

Facteurs constitutionnels.

— SOMMERS et THAYERS de Boston (138) en 1959, ont démontré par l'étude de 173 cadavres de femmes mortes de cancer du col et de 203 cadavres de femmes mortes d'une autre affection que 31 % des femmes atteintes de cancers du col mesuraient moins de 150 centimètres contre 12 % seulement des femmes non atteintes.

Ce fait démontre, selon eux, l'action des conditions de mal-nutrition pendant la période de croissance. Il est à rapprocher de la constatation faite par :

— BUSSE et SOERGEL (129) qui observent 64 % de guérisons chez les femmes pesant plus de 75 kilos contre 46 % dans leur série globale.

A l'inverse, il faut noter que le diabète, qui peut apparaître chez l'adulte comme une conséquence pathologique de la suralimentation, aggrave l'évolution du cancer du col en favorisant la croissance tumorale comme l'ont montré récemment ZEITZ à Heidelberg (140) et ROSENKRANZ à Cologne (135).

Facteurs sexuels.

Depuis la publication historique de RIGONI qui faisait observer, en 1842, la rareté des décès par cancer utérin chez les nonnes de Vérone et, les célèbres travaux de GAGNON concernant les communautés religieuses canadiennes, il est universellement admis que la chasteté préserve du cancer du col.

Certains auteurs américains sont allés beaucoup plus loin dans ce domaine en empruntant les méthodes des enquêteurs du rapport KINSEY.

— ROTKIN de Oakland (137) a ainsi démontré que, si chez les femmes atteintes de cancer du col, le premier rapport sexuel avait été précoce (16 ans en moyenne au lieu de 22 dans le groupe de contrôle), les pratiques de l'âge adulte avaient, par contre, été moins régulières.

— JONES, MAC DONALD et BRESLOW (132) observent, en outre, que chez les femmes atteintes de cancer du col, la satisfaction sexuelle n'est atteinte que dans 37 % des cas contre 57 dans le groupe de contrôle et que, d'une façon générale, tous les stress psychiques sont plus fréquents dans les antécédents des femmes cancéreuses.

Il apparaît donc que, chez les femmes ayant une vie sexuelle, ce soient plus les conditions d'existence difficiles et les relations psychosomatiques que le traumatisme génital lui-même qui entrent en ligne de compte.

Facteurs obstétricaux.

Les travaux sont innombrables qui démontrent le rôle des accouchements multiples dans la genèse du cancer du col. Citons l'un des plus récents :

— RUNGE et ZEITZ, en 1955 (147) étudient les antécédents obstétricaux de 3.050 femmes traitées pour cancer du col à la clinique gynécologique de HEIDELBERG entre 1914 et 1954 et les comparent à ceux de 1.336.958 femmes normales.

- les nullipares qui représentent 20 % de la population normale ne représentent que 5,2 % de la population cancéreuse;
- plus de la moitié des femmes cancéreuses ont eu 3 accouchements ou plus, ce qui n'est le cas que pour le quart des femmes non cancéreuses;
- le taux de grands multipares (plus de 8 accouchements) est 5 fois plus élevé dans la population cancéreuse que dans la population normale (10,2 contre 1,9 %).

Nous n'avons, par contre, pas trouvé mention dans la littérature d'une influence aggravante de la multiparité sur le pronostic. Or, dans notre série (tableau n° XV), le taux de survie chez les femmes ayant eu 4 enfants ou plus apparaît nettement inférieur à celui observé chez celles ayant eu 3 enfants ou moins ($P < 0,5$).

Outre qu'il nous paraît logique qu'un facteur facilitant l'apparition du cancer du col facilite aussi son évolution, l'explication suivante nous semble pouvoir être retenue : plus le nombre d'accouchements est grand, plus il y a de chances pour que le cancer ait subi dans son évolution l'influence de puerpéralité. En effet, sur 120 femmes de moins de 50 ans, chez lesquelles le délai entre le dernier accouchement et le premier symptôme est connu, il se révèle inférieur à 2 ans dans 51,6 % des cas (16/31) chez les femmes ayant eu 4 enfants ou plus contre 26,1 % (24/89) chez celles ayant eu 3 enfants ou moins,

Or la brièveté de l'intervalle entre le dernier accouchement et le premier symptôme nous paraît posséder une haute valeur pronostique.

En effet, si notre série ne comporte pas de cas de cancer du col traité au cours de la grossesse, puisqu'au centre anticancéreux de Lyon on recourt habituellement en pareil cas à la chirurgie première, nous disposons par contre d'un certain nombre d'observations où les premières manifestations du cancer sont survenues pendant une grossesse ou dans les suites d'un accouchement.

Nous avons donc pu étudier l'influence de la gravidité puerpérale sur l'évolution du cancer du col en comparant 2 séries de femmes de moins de 50 ans chez lesquelles le délai entre le dernier accouchement et le premier symptôme était mentionné dans l'observation. La première où il est inférieur ou égal à 2 ans comporte 40 cas. La seconde où il dépasse 2 ans compte 80 cas.

Ce n'est pas arbitrairement que nous avons fixé la durée de l'intervalle critique à 2 ans. Il semble, en effet, à première vue, que l'influence de la gravidité puerpérale ne puisse plus se faire sentir avec un tel recul.

En fait, étant donné ce que l'on sait actuellement sur la longueur de l'histoire pléclinique du cancer du col, ce délai paraît au contraire très court.

En pratique, c'est en nous basant sur les différences très significatives observées entre les formes se manifestant cliniquement en deçà ou au delà de ce délai de 2 ans que nous en avons fixé la longueur.

En effet il apparaît que, dans les cas où le premier symptôme survient 2 ans au moins après un accouchement :

- le taux de survies à 5 ans est deux fois plus bas (tableau n° XV);
- le taux de non stérilisation (T+) est plus élevé (27,5% contre 16,2 % dans la série de référence);
- le taux d'envahissement ganglionnaire est presque doublé (45,0 % contre 23,7 % dans la série de référence).

Il est intéressant de noter que la répartition en Stades n'est pas influencée par la longueur du délai dernier accouchement — premier symptôme puisqu'on trouve 45,9 % de Stades I dans la première série et 45,5% dans la seconde. Mais il convient de noter que 11 des 17 Stades I du «post partum» ont été dépistés avant 3 mois d'évolution contre 14 seulement des 35 Stades I de la deuxième série. On peut donc avancer que l'accouchement a une action très nette sur l'évolution du cancer du col dont il stimule la croissance, augmente la radio-résistance et favorise la dissémination lymphatique. Rappelons à ce propos les 2 observations d'extension à distance tout à fait inhabituelles que nous avons déjà citées, la première au chapitre I : essaimage cutané (figure n° 4) et la seconde au chapitre V : envahissement iléo coecal par l'intermédiaire d'une extension tubaire droite.

Cette influence aggravante de l'accouchement sur l'évolution du cancer du col est signalée dans la plupart des travaux consacrés à la question.

Nous ne citerons que les plus récents :

- BENTHE de Iéna (141) en 1962 voit, sur 105 tumeurs du col «apparues» pendant une grossesse ou les 12 mois suivant un accouchement, le taux de survie à 5 ans passer de 56,2% pour les formes traitées pendant la grossesse à 45,4 % pour celles traitées dans les 2 mois suivant l'accouchement et 37,5 % pour celles traitées entre le 2^{me} et le 12^{me} mois.
- BICKENBACH et SOOST de Munich (142) en 1960, observaient 12 survies à 5 ans chez 18 malades traitées au cours de la grossesse contre 1 chez 10 malades traitées dans le post partum (diagnostic dans les 6 mois suivant l'accouchement).

— HOLZAEPFEL et EZELL de Colombus (Ohio) (144) en 1958, obtiennent 8 succès chez 13 femmes traitées pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse, contre 3 chez 15 femmes traitées pendant le 3^m trimestre ou le post partum.

— HUBER et BESSERER (145) en 1952 voient passer le taux de survie à 5 ans de 62 % (13/21) pour les formes per gravidiques à 21 % (11/52) pour les formes du post partum.

— KINCH de London (Ontario) (146) observe 15 guérisons sur 26 cas diagnostiqués et traités pendant la grossesse contre 18 sur 49 cas diagnostiqués pendant le travail ou dans le post partum (6 mois).

— GUSTAFFSON et KOTTMEIER (143) en 1962 obtiennent 59,7 % de survies à 5 ans (40/67) pour les formes des 2 premiers trimestres 26,6 % (4/15) pour les formes du dernier trimestre, 45,6 % (36/79) pour les formes des 6 mois suivant l'accouchement et 41,0 % (32/78) pour les formes des 7^me à 12^me mois.

— WALDORF de Los Angeles et PALMER de New-York (148), dans une étude faite en 1963 sur 180 cas n'observent, quant à eux, aucune différence suivant que le cancer est dépisté pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse, pendant son dernier trimestre ou dans les suites de couches.

Tous les auteurs accordent un rôle déterminant du traumatisme que représente l'accouchement par les voies naturelles et 35 de nos 40 malades ont effectivement été délivrées par voie basse.

Mais il faut bien noter que, sur les 5 cas où le cancer avait été dépisté en cours de grossesse et où l'accouchement fut fait par césarienne, on n'a observé que 2 survies à 5 ans.

Ce n'est donc pas uniquement l'accouchement qui intervient mais bien l'ensemble des transformations imputables à l'état gravido puerpéral au premier rang desquelles se place vraisemblablement l'hypervascularisation pelvienne.

Facteurs socio-économiques.

L'action du complexe socio-économique de pauvreté a été démontrée de façon péremptoire par plusieurs auteurs allemands et américains.

— BUSSE et SOERGEL (129) observent 30,8 % de guérisons chez les femmes appartenant aux classes défavorisées (mari chômeur, invalide, prisonnier, retraité ou décédé) contre 54,8 % chez celles appartenant aux classes favorisées.

On retrouve ce facteur dans la plupart de ceux dont nous avons démontré l'action :

- malnutrition,
- précocité des premiers rapports sexuels,
- grande multiparité.

Facteurs hormonaux.

On s'étonnera peut être que nous n'ayons pas envisagé plus tôt le rôle des facteurs hormonaux dans la genèse et l'évolution du cancer du col.

En fait, il nous est apparu que tous les travaux, tendant à démontrer le rôle facilitateur ou inhibiteur des oestrogènes, étaient basés sur les différences observées en fonction de l'âge dont nous avons vu qu'elles n'étaient pas significatives ou des épisodes de la vie génitale dont nous pensons qu'ils interviennent par un mécanisme direct et non par l'intermédiaire des variations hormonales.

Ce ne sont pas plus les arguments expérimentaux qui peuvent entraîner la conviction l'extrapolation de la souris à la femme paraissant assez hasardeuse.

En outre, l'appréciation du niveau d'imprégnation oestrogénique par les frottis vaginaux ou les dosages hormonaux donne des résultats contradictoires.

— AYRE (128) note chez les femmes en période d'activité génitale une exagération de l'imprégnation oestrogénique dans 37 % des cas et chez les femmes ménopausées une persistance anormale de la kératinisation dans 75 % des cas.

— LIU (134) au contraire, observe pour chaque décade de la vie des taux de cellules basales plus élevés chez les femmes atteintes de cancer du col.

— JONES, MAC DONALD et BRESLOW (132) trouvent, quant à eux, des taux d'élimination urinaire des oestrogènes identiques chez les femmes atteintes de cancer du col et chez les femmes non atteintes.

Nous pensons que les variations hormonales ne jouent aucun rôle dans la genèse et dans l'évolution du cancer du col.

Facteurs cliniques.

Nature des symptômes.

Nous avons répertorié dans le tableau n° XVI, sous le vocable de :

- formes hémorragiques : tous les cas où ce fut une hémorragie aigüe qui attira l'attention, revêtant souvent chez la femme en période d'activité génitale, le type pseudo abortif et nécessitant l'hospitalisation d'urgence;

- formes infectées : tous les cas ou pendant la courte période d'hospitalisation qui précède la radium-thérapie les malades ont présenté, pendant 2 jours au moins, une température vespérale supérieure à 38° C.;
- formes douloureuses : tous les cas où un syndrome douloureux intense constituait le symptôme unique ou dominant.

On voit que les taux de survies à 5 ans observés dans les formes hémorragiques et infectées sont sensiblement les mêmes que pour l'ensemble des cas. Par contre, malgré le petit nombre d'observations, la signification aggravante de la douleur est évidente.

Sur les 10 formes douloureuses, dont aucune n'a survécu sans signe d'évolution jusqu'à la cinquième année, se trouvaient :

- 4 Stades I, 2 Stades II et 4 Stades III;
- 6 formes radiorésistantes (T+);
- 7 formes lymphophiles (N+).

Ces constatations très sombres concordent avec celles de plusieurs auteurs.

— BERGSJO d'Oslo (149) observe 39,5 % de décès dans la première année pour les formes douloureuses, contre 15,4 % pour les formes indolores.

— ZERNE, MORRIS et CLEARY, de Newhaven (Connecticut) (153) distinguent les douleurs initialement localisées à l'abdomen, au pelvis ou à la région dorsale et restant localisées à ces zones (taux de survies identique à celui observé en l'absence de douleurs) et celles initialement localisées à ces zones et irradiant secondairement à la fesse ou à la cuisse (chances de survie nulles).

— ROBERT et VAYRE (151) notent dans trois observations de cancer du col au Stade I, à début cliniquement douloureux, la présence d'une adénopathie latéro-pelvienne et expliquent, par la lymphangite néoplasique la symptomatologie douloureuse et l'évolution extrêmement grave (exitus dans les 14 premiers mois dans les trois cas).

Durée des symptômes.

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'aggravation du pronostic avec l'augmentation du délai entre le premier symptôme et la première consultation.

— WOLFF en a fait l'inventaire très complet dans sa thèse. Le plus éloquent d'entre eux est celui de TODD (152) qui établit que chaque semaine de retard dans le diagnostic entraîne une baisse de 3 % dans les chances de survie à 5 ans.

Notre série confirme ce fait en ce sens que le taux de survies à 5 ans est nettement plus bas selon que les malades consultent après ou avant trois mois d'évolution (différence statistiquement significative).

Il apparaît, en outre, que chez les malades consultant après 12 mois, le taux de survies à 5 ans est plus élevé. Ce phénomène coïncide avec une augmentation du taux des Stades I nettement supérieur au taux moyen (42 contre 37 %) et corrobore les constatations faites par MALIPHANT (150) en 1960 qui trouve chez 225 malades examinées après 12 mois d'évolution, 63 % de Stades I et II, au lieu de 59 pour l'ensemble des malades et qui obtient chez elles 43 % de survies à 5 ans, au lieu de 34 pour la série globale.

Il cadre avec ce que nous avançons au chapitre 5 sur le «rapport Volume/Temps» (Denoix) : une tumeur restant strictement localisée au col, après 12 mois d'évolution, est certainement une tumeur de malignité réduite.

Valeur de certains examens paracliniques

Vitesse de sédimentation sanguine.

— LAU, à la clinique gynécologique de Heidelberg (158, 159, 160) a étudié de façon approfondie la valeur pronostique de cet examen. Il semble bien que la vitesse de sédimentation soit plus élevée :

- dans les formes étendues,
- dans les formes radio-résistantes,
- dans les formes lymphophiles.

Mais, plus que la vitesse de sédimentation au premier examen, ce sont ses modifications pendant le cours et le décours du traitement qui possèdent une haute valeur en permettant de dépister les continuations d'évolutions et les récidives.

Numération globulaire.

— LAU (159) a démontré les relations existant entre le taux d'hémoglobine bas et les vitesses de sédimentation accélérées et, partant, la valeur pronostique de l'anémie.

Dans notre série, le taux de survies à 5 ans est effectivement plus bas chez les malades ayant moins de 4.000.000 de globules rouges par 33) la veille de l'intervention. Mais ce chiffre n'a aucune valeur statistique (tableau n° XVIII).

Dosage et fractionnement des protéines sériques.

- de ALVAREZ à Washington (154),
- BRAUTIGAM et SCHEIYER à Düsseldorf (155),

— CHIEN TIEN MSU et CHUNG CHUAN CHANG à New-York (157) ont démontré que le cancer du col s'accompagnait volontiers d'une baisse de la protidémie et d'une baisse des sérums albumines qui persistait après le traitement et ne possédait pas de valeur pronostique.

En ce qui concerne les globulines, DE ALVAREZ note une élévation marquée des α 2 et des β , alors que Chien Tien Msu observe une diminution des β aboutissant à une inversion du rapport α 2/ β qui posséderait une haute valeur pronostique.

Dosage des hormones cortico-surréaliennes.

— RAURAMO (163) a démontré qu'il existait un certain parallélisme entre la baisse du taux des 17 ceto-stéroïdes et les évolutions défavorables.

Il faut rapprocher de cette constatation les résultats des travaux de :

— SCHMOLLING à Greifswald (164) qui donne à la persistance d'une cholestérolémie élevée après le traitement une valeur pronostique favorable.

Groupe sanguin.

Toutes les opinions ont été émises concernant la prédominance du cancer du col dans tel ou tel groupe sanguin. Citons, à ce propos, les constatations de

— SUBOTH MITRA, de Calcutta, qui dans un premier travail (161) signalait une prédominance des groupes A chez les femmes atteintes de cancer du col et qui, sur une série plus importante, (162) constatait que la répartition des groupes sanguins des femmes atteintes de cancers cervico utérins était identique à celle observée dans l'ensemble de la population.

— CARRIGA et GHOSSEIN à New-York (156) semblent démontrer que les femmes du groupe O réagissent plus favorablement au traitement.

Notre enquête (tableau n° XVIII) montre que la répartition des groupes sanguins n'offre aucune particularité par rapport à la répartition habituelle dans la population féminine française et que les taux de survies à 5 ans sont statistiquement identiques dans chaque catégorie.

II — *ELEMENTS DEPENDANTS DE LA TUMEUR.*

Aspect macroscopique.

L'aspect macroscopique de la tumeur qui constitue le reflet de son mode de croissance donne, a priori, de bons renseignements sur son pronostic. On distingue généralement, depuis VON FRANQUÉ (1923) les tumeurs Exophytiques (ou bourgeonnantes) et les tumeurs Endophytiques (ou infiltrantes).

Il faut bien souligner que cette distinction n'est valable que dans les stades initiaux de l'évolution locale au-delà desquels les deux caractères interfèrent le plus souvent et où interviennent les processus d'ulcération.

En ne considérant que les formes purement bourgeonnantes et purement infiltrantes, il apparaît que, dans les formes «Exophytiques» :

- le taux de survie à 5 ans est deux fois plus élevé (tableau n° XVII - résultat statistiquement très significatif : P inférieur à 0,01);
- la répartition en Stades est plus favorable (58,6 % de Stades I contre 37,5 %);
- le taux de T+ est plus bas (20,7 % contre 32,0 %);
- le taux de N+ est deux fois moins élevé (26,7 % contre 64,3 %).

Ces chiffres sont très éloquentes, mais il convient d'insister sur le caractère très subjectif de la classification macroscopique qui explique les proportions très différentes des formes Exo et Endophytiques dans les diverses publications consacrées à ce sujet. Nous ne citerons que celles, récentes, de :

- BORELL (165) qui reprend en 1953 les observations de 2.794 cancers du col traités au Radium hemmet entre 1914 et 1941 et trouve 14 % de formes Exophytiques, 39 % de formes Endophytiques et 47 % de formes creusantes, avec des taux de survies à 5 ans de 40 % pour les premières, 27 % pour les secondes et 24 % pour les troisièmes.
- WEISHAAR (166) qui reprend en 1960 les observations de 1.030 cancers du col traités à la clinique gynécologique d'Erlangen et trouve 48 % de formes Exophytiques et 52 % de formes Endophytiques, avec des taux de survies à 5 ans de 58 % pour les premières et 39 % pour les secondes.

Les cancers sur moignon d'hystérectomie sub-totale.

Le tableau n° XVII montre à l'évidence que le pronostic du cancer sur moignon d'hystérectomie subtotale est le même que celui de la forme habituelle.

Tous les auteurs qui ont publié leurs résultats concernant cette forme particulière font, du reste, la même constatation.

- T. BAUD à Paris (167) en 1952,
- CREADICK (168) en 1958,
- DECKER, HUNT, FRICKE et NELSON à la Mayo Clinic (170) en 1957,
- HAHN à Philadelphie (172) en 1956,
- DODDS et LATOUR à Montreal (171) en 1955,
- KRAUSSOLD à Berlin (173) en 1957,
- WOLTER à Berlin (174) également en 1958.

Mais tous signalent les difficultés du traitement (aussi bien physiothérapique que chirurgical) et insistent sur la nécessité de ne jamais faire d'hystérectomie subtotale chez une femme dont le col n'a pas été soigneusement examiné.

En outre, certains signalent une différence de pronostic très nette en fonction de l'intervalle entre l'hystérectomie subtotale et le premier symptôme : les cancers du col restant (ou true cases) survenant deux ans ou plus après l'hystérectomie supra isthmique ont effectivement un pronostic aussi favorable que les formes habituelles.

Par contre, les cancers restants du col ou cancers du col restés (DARGENT - 169) ou coïncident cases, ont un pronostic plus grave :

- CREADICK 24,4 % de survies à 5 ans, au lieu de 30,7 %,
- HAHN 16,7 % de survies à 5 ans, au lieu de 36,5 %.

En fait, dans notre série, les taux de survies à 5 ans sont identiques dans les deux formes : 70 % pour les premières (7/10) et 65,5 % pour les secondes (19/29) si tant est qu'on puisse l'établir sur des chiffres aussi faibles.

Aspect histologique

Les adénocarcinomes.

Le premier problème, en face d'un adéno carcinome du col utérin, est d'affirmer son caractère primitif.

- DARGENT et BONNIOT, en 1946 (175) trouvent, en effet, sur 46 cancers glandulaires du col, 6 tumeurs secondaires (12 %) ; 1 cancer total, 1 cancer tubo utéro cervical et 4 cancers de l'ovaire avec métastases cervicales.
- MURRAY d'Ann Arbor, en 1962 (178) trouve, sur 237 cas d'adeno cancer du col, 98 tumeurs secondaires (41,4 %), la tumeur primitive siégeant au niveau de l'endomètre 73 fois, de l'ovaire 10 fois, du côlon 7 fois, du sein 4 fois, de l'appareil excréteur du rein 2 fois.

Nous avons, par définition, éliminé tous les cas où l'examen de la pièce opératoire a permis de découvrir que la tumeur cervicale n'était qu'une métastase d'une tumeur siégeant ailleurs (chapitre 2). Les 29 adénocarcinomes de notre série sont donc bien d'authentiques tumeurs primitives du col. Il apparaît que :

- Le taux de survies à 5 ans est légèrement plus bas que la moyenne (différence non significative).
- Le taux de T+ est légèrement plus élevé (31,0 % contre 23,2 %).
- Le taux de N+ est nettement plus haut (51,7 % contre 31,8 %) alors que la répartition en Stades est plus favorable (41,4 % de Stades I contre 36,6 %).

Malgré le petit nombre de cas, il semble donc qu'on puisse attribuer à l'adénocarcinome un caractère plus grave qu'au cancer épidermoïde. C'est, du reste, l'impression qu'on retire de l'ensemble des publications concernant cette question :

— WADDELL, DECKER et WELCH (179) à la Mayo Clinic, donnent, en 1961, 47,4 % de survies à 5 ans pour les adénocarcinomes contre 51,7 % pour les cancers épidermoïdes.

— MARCUS et MARCUS, de New-York (177) obtiennent 40,4 % de survies à 5 ans dans les épithéliomas glandulaires, contre 49 % dans les épithéliomas épidermoïdes.

— MURRAY et COSTING d'Ann Arbor (178) donnent 29,9 % de chances de succès pour l'adénocarcinome primaire, contre 40,1 % pour le cancer épidermoïde.

Dans toutes ces publications, on attribue la gravité de l'adénocancer à sa radio-résistance et à la fréquence de son extension ganglionnaire latente. Il faut cependant noter que :

— KOTTMEIER (176) observe, en 1954, 44 % de survies à 5 ans pour les adénocarcinomes et 42 % pour les cancers épidermoïdes.

Les critères histologiques de malignité.

Signalons d'emblée que notre apport personnel sur cette question sera nul, aucune classification histopronostique n'ayant jamais été appliquée au centre anticancéreux de Lyon.

On peut distinguer, parmi les multiples critères histologique de malignité qui ont été décrits dans la littérature :

- ceux basés sur le degré de différenciation des cellules malignes,
- ceux établis en fonction du mode de croissance de la tumeur,
- ceux fondés sur l'importance et la qualité de la stroma réaction.

1) *Degré de différenciation.*

On compte pratiquement autant de classifications pronostiques basées sur le type des cellules tumorales que de pathologistes. Les plus connues sont celles de :

- SCHOTTTLAENDER et KERMAUNER - 1912 (191) qui distingue les formes mûres, les formes de maturité moyenne et les formes immatures.
- BRODERS - 1922 (180) qui distingue quatre catégories de cellules malignes.
- MARTZLOFF - 1923 (189) qui distingue trois types de cellules : spinal, transitionnal et fat spindle cells.

La répartition des cas en fonction de ces classifications varie dans des proportions considérables d'une statistique à l'autre :

— WEISHAAR (193) qui, en 1960, a fait, à propos d'une série personnelle de 1.012 cas, la bibliographie complète de la question, trouve des taux de survies variant de 15 à 73 % pour les formes immatures, de 2 à 36 % pour les formes mûres et de 22 à 58 % pour les formes moyennes.

L'explication de ces divergences avait été prévue en 1923 par MARTZLOFF qui constatait que la classification qu'il avait établie dans 70 cas, sur des specimens de biopsie ne s'était trouvée confirmée que 23 fois sur la pièce d'hystérectomie. On peut, en effet, penser que le lot de cellules étudié sur un specimen de biopsie ne donne qu'une idée très incomplète de la population cellulaire totale.

Les divergences concernant l'influence pronostique du degré de maturité sont encore plus accentuées et toutes les opinions intermédiaires existent entre celles de MAYR, de Munich, en 1963 (190) qui attribue aux formes immatures une signification péjorative, et celle de BRUX, en 1964 (181) qui estime que les formes différenciées possèdent le potentiel de malignité le plus élevé.

LINELL (189) donne de ces divergences l'explication suivante : les propriétés biologiques du cancer sont déterminées par ses cellules les moins différenciées, qu'elles soient prédominantes ou non. Dans ces conditions, les classifications basées sur le degré de différenciation des cellules les plus nombreuses sont donc sans valeur.

2) *Mode de croissance.*

Les classifications en fonction du mode de croissance sont également multiples. La plus ancienne et la plus connue est celle de

— LAX (187) qui distingue trois types de tumeur cervico utérines :

I) Cancer circonscrit par une zone de densification cellulaire et nettement séparé du tissu sain,

II) Pénétration du tissu sain par des cordons néoplasiques,

III) Dissociation du tissu sain par des infiltrats cellulaires.

Il faut en rapprocher celles de

— CHERRY et FRASER (182) qui distinguent les tumeurs à petits foyers (diamètre inférieur à 100 μ) et les tumeurs à grands foyers.

- IMAI (186) qui distingue trois formes de cancers :
 - C form (cirrhotic sprouting),
 - P form (progressive sprouting),
 - L form (lymphatic permeation).
- HEROVICI (183, 184, 185) qui classe les cancers cervico utérins en trois catégories :
 - Groupe A : carcinomes clôturés : foyers tumoraux circonscrits par une néo-basale mise en évidence par le picropolychrome.
 - Groupe B : carcinomes non clôturés sans stroma pathologique.
 - Groupe C : carcinomes non clôturés, avec hyalinisation du stroma.
- DE BRUX (181) qui distingue :
 - les cancers nettement séparés de l'épithélium normal,
 - les cancers envahissant d'emblée le tissu avoisinant,
 - les cancers séparés de l'épithélium normal par une zone de carcinome intra-épithélial (C I E).

Ici, les opinions sont plus concordantes qui font du type III de LAX, des tumeurs à grands foyers de CHERRY et FRASER, des formes L de IMAI, des carcinomes non clôturés d'HEROVICI et des cancers non bordés d'une zone de C I E de DE BRUX, des tumeurs de pronostic plus sombre s'expliquant essentiellement par une lymphophilie plus grande.

3) *Stroma réaction.*

A) Les classifications en fonction de l'importance quantitative de la stroma réaction interfèrent avec les précédentes qui distinguent :

- les tumeurs accompagnées d'une stroma réaction importante,
- les tumeurs à stroma réaction peu importante et irrégulière,
- les tumeurs accompagnées d'une hyalinisation et d'une atrophie du stroma.

Bien que l'accord ne soit pas fait sur la signification réelle d'une stroma réaction importante (réaction de défense de l'Hôte ou, au contraire, indice d'une vitalité particulière de la tumeur) on lui attribue généralement une signification pronostique favorable (DE BRUX, HEROVICI, MAYR). Mais les auteurs ne manquent non plus qui lui nient toute valeur (LINELL et MANSSON en particulier).

B) La qualité de la stroma réaction entrerait également en jeu et, en particulier, l'infiltration par des leucocytes eosinophiles (STUPER - 192) - LINELL et MANSSON lui nient toute valeur.

Les critères cytologiques de malignité.

Par analogie avec les classifications histologiques, certains auteurs ont tenté de mettre au point des critères cytologiques.

En 1956, R. GRAHAM (195) établit une classification fondée sur le taux de cellules indifférenciées (cellules malignes réduites à leur noyau sans cytoplasme ni limite cellulaire visible) et comportant quatre grades.

Pour le grade I (moins de 25 % de cellules indifférenciées) elle observe 63 % de survies à 5 ans (3/8) et pour le grade IV (plus de 75 % de cellules indifférenciées) 45 % seulement. Mais la différence n'est pas statistiquement significative.

En 1960, (196), elle établit une classification en fonction du pourcentage de cellules malignes dans la population cellulaire globale du frottis du départ. Il semblerait que le taux de survie soit d'autant plus bas que le taux de cellules malignes desquamées est plus élevé chez les femmes traitées par la chirurgie et que l'inverse de produire chez celles traitées par les agents physiques.

En 1964, ATKIN (194) donne les derniers résultats de ses recherches concernant la valeur pronostique du taux de DNA et du volume du noyau.

Il établit d'abord que la teneur en DNA est étroitement liée au volume nucléaire. Il rapporte ensuite avoir observé 56 guérisons sur 258 cas de tumeurs à petit noyau contre 86 sur 241 cas de tumeurs à grand noyau.

Au total, pour le profane que nous sommes et qui parcourt toutes les publications que nous avons citées et constate leurs divergences, l'impression se dégage que l'intérêt pratique des classifications histo et cytopronostiques est assez réduit.

Les opinions les plus tranchées nous paraissent les moins convaincantes et la conclusion que M. LACASSAGNE apportait en 1928 nous paraît toujours valable : « le caractère histologique qui est si important pour d'autres cancers ne joue qu'un rôle secondaire en comparaison de la qualité du traitement ».

III) ELEMENTS DEPENDANT DU TRAITEMENT.

Nous avons, dans le chapitre 6, étudié la signification des réactions aux radiations dans le pronostic de radio-sensibilité et démontré que certaines d'entre elles, comme la fièvre, avaient une haute valeur. Par analogie on peut penser que l'étude des réactions à l'agression chirurgicale doit donner une bonne prévision

sur les chances de guérison. En fait les facteurs qui entrent en jeu dans la détermination des complications per et post-opératoires sont complexes :

- les uns sont liés à la tumeur elle-même dont l'extension peut obliger à des dissections ou à des résections grévées d'un lourd pourcentage de complications,
- les autres sont liés au caractère défavorable du terrain.

Mais la plupart du temps les complications post-opératoires ne sont que le reflet du caractère doublement radical du traitement, qu'on en rejette la responsabilité sur l'irradiation pré-opératoire ou sur le geste chirurgical lui-même.

On conçoit donc que la valeur des réactions à l'agression chirurgicale en tant qu'élément du pronostic carcinologique soit le plus souvent nulle ou faible. Ne disait-on pas autrefois que la fistule constituait la meilleure des garanties de guérison ?

Le choc opératoire.

Dans 102 des dossiers les plus récents nous avons pu retrouver les fiches d'anesthésie-réanimation où sont mentionnées les quantités de sang perfusées pendant l'opération et les 24 premières heures des suites.

- Dans 92 cas les malades avaient reçu 1 litre de sang au moins : le taux de survies à 5 ans s'établit à 65,2 % (60/92).
- Dans 10 cas le volume de la transfusion avait été supérieur ou égal à 1,5 litre : aucune malade n'a survécu.

Or, parmi elles, 2 seulement sont mortes dans les suites : l'une d'occlusion, l'autre de pneumonie. Les 8 autres sont mortes de cancer dans les 3 années qui ont suivi l'intervention.

Dans les 9 cas où le Stade était précisé il s'agissait une fois d'un Stade I, 5 fois d'un Stade II et 3 fois d'un Stade III.

Dans 3 cas, des foyers cancéreux persistaient au niveau du col et dans 2 cas les ganglions étaient envahis, mais dans les 5 autres l'examen histologique de la pièce était négatif.

La valeur pronostique du choc opératoire est donc évidente :

- Il n'est, dans certains cas, que l'indice des difficultés qu'engendrent une extension locale avancée, une stérilisation incomplète ou un envahissement ganglionnaire qui sont les véritables facteurs du pronostic.

- Dans d'autres cas il traduit la défaillance des réactions de défense de l'Hôte comme le prouvent bien les 3 observations où aucun des 3 éléments cardinaux du pronostic n'était présent (Stades II T— N—) et où la mort est survenue dans les 3 premières années du fait d'une évolution cancéreuse secondaire.

Les complications recto-sigmoïdiennes.

Il n'entre pas dans nos intentions d'étudier les problèmes pathogéniques, diagnostiques et thérapeutiques que posent les complications recto-sigmoïdiennes du traitement du cancer du col. De très nombreux travaux leur ont été consacrés en particulier au centre anti-cancéreux de Lyon (DARGENT M. - 198 -). Nous nous contenterons ici d'en analyser la valeur en ce qui concerne le pronostic vital.

Dans 72 cas on a vu apparaître dans des délais variables souvent après un intervalle libre de plusieurs mois ou de plusieurs années des symptômes évoquant une lésion du rectum ou du sigmoïde. On peut classer ces 72 observations en 3 catégories :

- Dans la première catégorie (17 cas) sont rangés tous les syndromes de rectite (épreintes, ténésme, émissions glaireuses et rectorragies) sans rétrécissement ni fistule décelables.
- La deuxième catégorie (35 cas) correspond aux sténoses rectales et sigmoïdiennes objectivées par le toucher rectal ou le lavement baryté.
- La troisième catégorie (20 cas) groupe toutes les fistules recto-vaginales.

Le taux de survies à 5 ans s'établit pour ces 72 malades à 55,6 % c'est-à-dire au même niveau que le taux moyen (57,1 %) alors que :

- la répartition en Stades est plus défavorable (23,6 % des Stades I et 10,3 % de Stades III contre 36,6 % et 5,4 % respectivement dans la série globale)
- le taux de non-stérilisation est plus élevé (29,2 % contre 23,3 %)
- le taux d'envahissements ganglionnaires est identique (31,9 % et 31,7 %).

Compte tenu du fait, déjà signalé, que 4 malades sont mortes à cause de la complication rectale ou sigmoïdienne, l'impression se confirme donc que ces dernières, qui s'observent plus volontiers dans les formes étendues et non stérilisées, ont une signification pronostique plutôt favorable. Qu'on les attribue à l'irradiation pré-opératoire ou à la dissection chirurgicale, ou, comme il est plus vraisemblable, à leur association, ces complications ne sont en effet que la preu-

ve du caractère radical du traitement. C'est également l'impression que l'on retire de l'analyse du travail de

— KOTTMEIER (202) qui en 1964 fait mention de 85 complications rectales majeures sur 3.484 cas de cancer du col traités entre 1949 et 1957 au Radium-hemmet parmi lesquels 947 ayant subi une intervention complémentaire après l'irradiation du fait d'une continuation d'évolution ou d'une récurrence locale précoce. Bien que les complications rectales s'observent surtout dans le lot des formes radio-résistantes et bien que 6 malades soient mortes du fait même de la complication, le taux de survies à 5 ans s'établit à 50 % c'est-à-dire pratiquement au même niveau que le taux moyen (54,2 %).

Les complications urinaires.

Dans 61 cas sont apparues, soit immédiatement après l'intervention soit après un intervalle libre de durée variable des complications parmi lesquelles on peut distinguer :

- les fistules vésico et urétéro-vaginales : 28 cas,
- les complications non fistuleuses : 33 cas, qui constituent un groupe très hétérogène puisqu'il est fait d'incontinences post-opératoires, de cystites radiques d'apparition tardive et d'infections urinaires allant de la cystite banale à la pyo-néphrose.

En fait on sait que le retentissement urinaire du traitement du cancer du col est le plus souvent latent et il nous a semblé plus intéressant de l'étudier uniquement chez les malades ayant subi dans les 3 mois suivant l'intervention une urographie de contrôle. De nombreux travaux ont été consacrés à ce dépistage systématique en particulier au centre anti-cancéreux de LYON (DARGENT, PAPILLON, MONTBARBON et COSTAZ - 199 - et DARGENT, COLON et MOTAMEDI - 200 -).

Dans 174 cas une urographie a été pratiquée dans les 3 mois suivants l'intervention. Nous n'avons retenu que les 141 dossiers comportant un examen pré-opératoire n'ayant permis de déceler aucune anomalie.

Dans 59 cas (41,8 %) existaient des altérations de type variable de la simple dilatation unilatérale, au rein muet avec hydronéphrose controlatérale. Cette fréquence est très supérieure à celle observée par les partisans de la chirurgie pure.

— BOECKLER de Francfort (197) observe par exemple chez 62 femmes ayant subi une opération de Wertheim sans irradiation préalable 16 dilatations rénales (25,8 %).

Si on compare la série des 51 cas avec dilatation à celle des 82 cas sans altération du pyélogramme on constate que :

- le taux de survies à 5 ans y est plus bas (55,9 % contre 65,8 %);
- la répartition en Stades y est plus favorable (36,4 % de Stades I contre 29,3 %);
- le taux de non stérilisation et le taux d'envahissement ganglionnaires y sont 2 fois plus élevés (33,9 % et 32,2 % respectivement contre 15,8 % et 13,4 %).

La baisse du taux de survies que comportent les anomalies du pyélogramme post-opératoire est donc beaucoup moins importante que ne le laisserait prévoir les taux de T+ et de N+. En fait si on ne considère que les cas T— N— la différence subsiste mais beaucoup moins nette : 69,0 % (20/29) de survies à 5 ans dans le premier groupe contre 75,9 % (44/58) dans le second. Par contre si on étudie les récidives pelviennes au cours des 5 premières années on trouve un taux supérieur chez les malades sans dilatation rénale : 14,8 % (8/54) contr 8 % (2/25).

Au total la valeur pronotique intrinsèque des altérations post-opératoires du pyélogramme est faible ou nulle :

— Dans de nombreux cas elles surviennent dans des formes non stérilisées par la curie-thérapie et accompagnées d'envahissement ganglionnaire et le pronostic est réglé par la radio-résistance et la lymphophilie.

— HOHENFELLNER (201) en 1963 à la première clinique gynécologique de Vienne a démontré à partir d'une série de 440 cas opérés sans irradiation préalable qu'il existait un parallélisme étroit entre les résultats de l'examen histo-pathologique de la pièce opératoire et la fréquence des complications urologiques qui passe de 15,0 % dans les tumeurs strictement localisées au col à 28,3 % dans les tumeurs s'étendant aux paramètres ou au dôme vaginal et 30,6 % dans les tumeurs envahissant les ganglions.

— Dans les autres cas elles paraissent dénuées de valeur pronostique ce qui se conçoit bien si on considère leur pathogénie :

- il peut s'agir de phénomènes purement mécaniques : sténoses extrinsèques dues à la péritonisation : la technique de NOVAK où les uretères sont disposés au dessus du méso-sigmoïde nous semble à cet égard particulièrement dangereuse;
- il peut s'agir de compressions dues à l'œdème ou à l'infiltration inflammatoire péri-canaulaire;

— il s'agit le plus souvent de phénomènes dyskinétiques liés à la destruction plus ou moins complète des vaisseaux et des nerfs du bas uretère et de la vessie. Les auteurs allemands insistent beaucoup sur le rôle des troubles de l'évacuation vésicale qui sont à la base du cercle vicieux : résidu vésical — reflux vésico-urétéral — dilatation — infection ascendante.

— ZORN (203) en 1957 a établi, en pratiquant chez des malades ayant subi une opération de Wertheim une cystométrie aux 6^e, 11^e et 16^e jours, que le résidu de 200 cc observé de façon constante le lendemain de l'ablation de la sonde et ne régressant en moyenne qu'au bout de 2 semaines, était dû, dans 36 cas sur 40, à une hypertonie du détrusor due à la déconnection sympathique et dans 4 cas seulement à une atonie. Le traitement approprié fait disparaître très rapidement le résidu et constitue la meilleure prophylaxie de la dilatation urétérale.

Ces considérations pathogéniques expliquent également que la régression de la dilatation aie une valeur pronostique favorable (60,9 % de survies à 5 ans) mais que sa persistance ou son aggravation ne soit pas d'une signification très péjorative sur le plan carcinologique (43,8 % de survies à 5 ans) : la cicatrisation de l'inflammation péri-canalair ou la persistance du cercle vicieux de la dyskinésie peuvent suffire à l'expliquer.

Au total il se confirme donc que la valeur intrinsèque des complications post-opératoires en tant qu'éléments du pronostic carcinologique est faible. Les chances de survie des malades ayant présenté dans les suites de l'intervention une complication quelconque sont effectivement plus faibles mais ce phénomène s'explique par le fait qu'il s'agissait le plus souvent de formes étendues, radio-résistantes et lymphophiles.

CONCLUSIONS

L'étude de 529 cas de cancer invasif du col utérin dits «opérables» (Stades I & II et certains Stades III de la classification internationale) traités par la chirurgie radicale 6 à 8 semaines après radium-thérapie et suivis 5 ans ou plus nous a permis de distinguer parmi les facteurs du pronostic :

— *trois éléments «cardinaux» :*

- 1) l'extension locale telle qu'elle peut être déterminée lors du premier examen clinique;
- 2) la radio-résistance telle qu'elle peut être jugée en fonction de la persistance de foyers cancéreux vivaces au niveau du col 6 à 8 semaines après la curie-thérapie;
- 3) la lymphophilie telle qu'elle peut être mise en évidence par l'envahissement des ganglions excisés au cours de la lymphadénectomie.

— *plusieurs éléments accessoires :*

parmi lesquels un seul nous a paru avoir une haute valeur : la brièveté de l'intervalle entre le dernier accouchement et le premier symptôme (moins de 2 ans).

I — *L'EXTENSION LOCALE.*

L'élément important dans la détérioration du pronostic qu'entraîne l'extension locale semble être le volume de l'ensemble des lésions utérines et péri-utérine. Cette constatation nous a permis de distinguer au sein des Stades I & II plusieurs Degrés de malignité en fonction de l'importance volumétrique de l'extension locale.

Plus que leur volume au premier examen, c'est le « tempo évolutif » des lésions qui entre en ligne de compte dans le pronostic. On peut en avoir une idée approximative par l'étude du rapport «Stade clinique / Délai d'évolution».

L'extension locale ne résume pas à elle seule le pronostic. L'existence de formes radio-résistantes et lymphophiles bien que d'extension locale en apparence limitée explique un certain nombre d'échecs de la physio-thérapie pure et justifie le recours à la chirurgie radicale complémentaire.

II — *LA RADIO-RESISTANCE.*

La radio-résistance intervient de façon très nette dans le pronostic, ce qui peut paraître surprenant si on considère que le temps chirurgical constitue l'essentiel de la combinaison thérapeutique. En fait, ce phénomène démontre que la radio-résistance n'est souvent que l'indice d'une réaction défavorable du complexe Hôte-Tumeur.

Quelqu'en soit la signification, il n'est pas douteux que la radio-résistance rend impérative l'indication de l'hystérectomie complémentaire. Mais on pourrait envisager d'en éviter les risques dans les formes radio-sensibles.

L'étude de la «Réaction aux Radiations» par l'Uro-cytogramme nous semble, dans certaines conditions, pouvoir donner sur les chances de stérilisation tumorale un pronostic d'une bonne précision. Il nous paraît donc licite d'abandonner l'hystérectomie dans les formes que cet examen donne pour radio-sensibles.

III — *LA LYMPHOPHILIE.*

L'envahissement ganglionnaire constitue l'élément primordial du pronostic et la lymphadénectomie systématique nous paraît en être à la fois le seul moyen de diagnostic et le plus rationnel des traitements.

La lymphographie ne permet pas, dans l'état actuel des choses, et ne permettra probablement jamais, d'affirmer l'intégrité des ganglions qui drainent la circulation lymphatique de l'utérus.

L'irradiation trans-cutanée des aires ilio-pelviennes laisse persister un nombre important de métastases ganglionnaires actives. L'utilisation des hautes énergies a fait augmenter sensiblement l'efficacité de ce mode de traitement sans supprimer complètement les risques d'évolution ganglionnaire secondaire.

Le schéma thérapeutique imaginé en 1946 par DARGENT et GUILLEMIN reste donc parfaitement valable aujourd'hui. Il semble cependant qu'on puisse, dans les formes que l'urocytogramme pratiqué dans de bonnes conditions donne pour radio-sensibles, abandonner l'hystérectomie complémentaire et recourir à la lymphadénectomie extra-péritonéale simple.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie d'un sujet aussi vaste ne saurait prétendre être complète. Nous ne mentionnerons, parmi les articles que nous avons personnellement consulté, que ceux cités en référence dans notre texte. Ils proviennent pour la plupart des collections récentes (15 dernières années) :

- des principales revues françaises de Chirurgie, Gynécologie et Cancérologie,
- de *L'American Journal of Obstetrics and Gynecology* et de la revue *Cancer*,
- de la revue *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*.

Nous avons groupé les titres en plusieurs rubriques correspondant aux principaux chapitres de notre travail, ce qui expose à quelques redites mais nous paraît de lecture plus facile.

Les conventions et abréviations utilisées sont celles actuellement en vigueur dans l'*Index Medicus*.

HISTORIQUE LYONNAIS DU TRAITEMENT DU CANCER DU COL

1 ALBERTIN H.

Cancers du col utérin opérés par la méthode Wertheim
Lyon Chir 1 : 830, 1908.

2 ALBERTIN H.

Technique opératoire de l'opération dite «de Wertheim»
Lyon Chir 3 : 117, 1910.

3 ALBERTIN H.

Le traitement du cancer du col par l'hystérectomie élargie
Thèse d'AISOPOS - Lyon 1916.

4 ALBERTIN H.

Réflexions sur 310 cas d'opération de Wertheim pour cancer utérin
Lyon Chir 25 : 650, 1928.

5 ALBERTIN H.

A propos de l'hystérectomie élargie pour cancer du col
Lyon Chir 27 : 314 , 1930.

6 BERARD L. & SANTY P.

L'hystérectomie élargie après curie-thérapie pour cancer du col
Lyon Chir 19 : 574, 1922.

7 BERARD L. & SANTY P.

De l'hystérectomie élargie après radium-thérapie dans les néoplasmes du col
Thèse d'ABEL - Lyon 1922.

8 CONDAMIN F.

A propos de 600 cas de cancer utérin traités par la radium-thérapie
Lyon Chir 16 : 416, 1919.

9 DARGENT M. & GUILLEMIN G.

La place de la lymphadénectomie ilio-pelvienne dans le traitement du cancer du col utérin
Journ Int de Chirurgie 10 : 345, 1950.

10 DARGENT M. & GUILLEMIN G.

Le traitement des formes opérables du cancer du col de l'utérus - Réflexions sur 250 cas d'association Radium-Chirurgie
Sem Hop 30 : 493, 1954

11 DARGENT M., MAYER M. & BUTEL J.

Résultats d'ensemble de l'association Radium-Chirurgie dans le traitement du cancer du col (A propos de 400 observations)
Mem Acad Chir 83 : 479, 1957.

12 DARGENT M., COLON J., MAYER M. & MOTAMEDI C,

Valeur de la chirurgie complémentaire de la radium-thérapie dans les formes opérables du cancer du col utérin
Ann Chir 18 : 896, 1964.

13 GOUILLOUD P. E.

Technique de l'opération dite de Wertheim.
Lyon Chir 3 : 209, 1910.

14 GOUILLOUD P. E.

A propos de l'opération de Wertheim.
Lyon Chir 28 : 347, 1931.

15 LACASSAGNE A.

Réunion du 27 janvier 1921 de la Société de Chirurgie de Lyon
Lyon Chir 18 : 276, 1921.

16 POLLOSSON A.

Hystérectomie abdominale avec évidement pelvien et recherche des ganglions pour cancer de l'utérus : réflexions sur 32 opérations
Rev de gynéc et de chir abd (Paris) 9 : 771, 1905.

17 POLLOSSON A.

Hystérectomie avec évidement pelvien (opération de Wertheim) - Réflexions sur 211 opérations pour cancer utérin
Lyon Chir 1 : 333 et 485, 1908.

18 REGAUD C.

Traitement des cancers du col de l'utérus par les radiations - Résultats éloignés (1911-1925) obtenus à l'institut du radium de Paris
Lyon Chir 26 : 767, 1931.

19 SANTY P.

Hystérectomie pour cancer du col après curie-thérapie
Lyon Chir 28 : 760, 1931.

20 VILLARD E. & LABRY R.

De l'hystérectomie élargie dans le cancer du col utérin
Lyon Chir 27 : 210 et 445, 1930.

21 VILLARD E. & LABRY R.

Résultats de l'hystérectomie élargie dans le cancer du col utérin
Lyon Chir 28 : 736, 1931.

RESULTATS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL

22 BRUNSCHWIG A. & DANIEL W. W.

The surgical treatment of cancer of the cervix
Am J Obstet Gynec 82 : 60, 1961.

23 LIU W. & MEIGS J. V.

Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy - A review of 473 cases including 244 for primary invasive carcinoma of the cervix
Am J Obstet Gynec 69 : 1, 1955.

24 ROCHET Y., COURTIEU G., COGNAT M., ROCHEFRETTE J.,
MIKAELIAN S. & POLLOSSON E.

Etude de 241 cancers du col traités par l'association radio-chirurgicale
Lyon Chir 60 : 772, 1964.

RECIDIVES ET METASTASES

25 BARTZEN P. J., HOVIS W. F. & ALBRECHT D. J.

Fatal carcinoma of the cervix - A study of 58 autopsies

Am J Obstet Gynec 71 : 143, 1956.

26 BELONOSCHKIN B.

Das Auftreten des Karzinoms nach der 5-jährigen Heilungsdauer des bestrahlten Carcinoma colli uteri

Acta Radiol 44 : 57, 1955.

27 BUSSE O. & SOERGEL W.

Bericht über 800 malignen Erkrankungen des Weiblichen Genitales der Jahre 1947 - 1952.

Geburtsh Frauenheilk 19 : 201, 1959.

28 BUTTENBERG D. & ZEITZ H.

Vaginalmetastasen beim Kollum und Korpus-karzinom

Geburtsh Frauenheilk 17 : 427, 1957.

29 COLON J., DARGENT M. & DARGENT D.

Possibilités de la chimio-thérapie régionale intra-aortique dans le traitement antalgique des cancers pelviens vus à un stade avancé.

Corso superiore sulla terapia dei tumori dello scavo pelvico - Casa editrice Ambrosiana Milano - p. 239.

30 COVINGTON E.

Recurrences of carcinoma of the cervix after 15 years - Report of a 16 year and 24 year local recurrence after irradiation

Am J Obstet Gynec 87 : 471, 1963.

31 DARGENT M. & CUILLERET J.

Les récidives vaginales du cancer du col utérin après traitement chirurgical ou radio-chirurgical

Lyon Chir 57 : 52, 1961.

32 DARGENT M., MANSUY L., COLON J. & de ROUGEMONT J.

Les problèmes posés par la douleur dans l'évolution des cancers gynécologiques

Lyon Chir 59 : 62, 1963.

33 DARGENT M., COLON J. & DARGENT D.

A propos d'un cas de cancer spino-cellulaire du cœcum

Lyon Chir 59 : 864, 1963.

- 34 FEARL C. L.
Causes of the death in cancer of the uterine cervix - Study of 96 cases
Am J Obstet Gynec 86 : 672, 1963.
- 35 GRICOUROFF G.
Les métastases des cancers de l'utérus
Gynec Obstet (Paris) 42 : 141, 1942.
- 36 HENRIKSEN E.
The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus
A study of 420 necropsies
Am J Obstet Gynec 58 : 924, 1949.
- 37 HIRAYAMA T. & WYNDER E.
A study of the epidemiology of cancer of the breast - II The influence of
hysterectomy.
Cancer 15 : 28, 1962.
- 38 HOLZAEPFEL J. A. & EZELL H. E.
Sites of metastases of uterine carcinoma
Am J Obstet Gynec 69 : 1027, 1955.
- 39 JONSELL S.
Observations on vaginal metastases in carcinoma of cervix uteri at Radium-
hemmet
Acta Radiol 18 : 607, 1937.
- 40 KRATOCHWIL A. & SCHULLER
Objektive Nachweis von Beckenwandrezidiven nach Kollumkarzinom
Geburtsh Frauenheilk 22 : 1913, 1962.
- 41 MATHIEU J., HAOUR P. & M^{me} LOUSTALOT.
Les frottis vaginaux dans la surveillance des cancers utérins après traitement.
Leur valeur dans l'établissement du pronostic.
Lyon Chir 50 : 993, 1955.
- 42 MUNNEL E. W. & BONNEY W. A.
Critical points of failure in the therapy of cancer of the cervix — A study of
250 cases
Am J Obstet Gynec 81 : 521, 1961.
- 43 PARENTE J. T.
Palliative urinary diversion in incurable cancer of the cervix
Am J Obstet Gynec 89 : 472, 1964.

44 SCHUSTER A.

Das Problem der Doppelkarzinom am Beispiel der Genital und Mammakarzinom
Geburtsh Frauenheilk 15 : 762, 1955.

45 Van SMITH G. & DRESSER R.

Carcinoma of the uterine cervix

Am J Obstet Gynec 50 : 1, 1945.

46 SOTTO L., GRAHAM J. B. & PICKREN J. W.

Post-mortem findings in cancer of the cervix

Am J Obstet Gynec 80 : 791, 1960.

47 WENNEMANN J. & HUTER K. A.

Zur Differentialdiagnose zwischen parametraner Entzündung bzw Strahlenfibrose und parametranen Rezidiv im Gefolge von Kollumkarzinomen mit Hilfe der Glukokortikoide

Geburtsh Frauenheilk 20 : 925, 1960.

STADE CLINIQUE

48 BEYER F. D. & MURPHY A.

Patterns of spread of invasive cancer of the uterine cervix

Cancer 18 : 34, 1965.

49 BRUNTSCH K. H.

Die Wertung der histologischen Untersuchung der Parametrien beim operierten Kollumkarzinom im Hinblick auf die Feststellung der Ausbreitungsgrade

Geburtsh Frauenheilk 17 : 518, 1957.

50 COLLOQUE SUR LES ELEMENTS DE PRONOSTIC DES TUMEURS MALIGNES DU COL UTERIN

Bull Ass Franc Cancer 50 : 469, 1963.

51 FRIEDEL G. H. & PARSONS L.

The spread of cancer of the uterine cervix as seen in giant hitological sections

Cancer 14 : 42, 1961.

52 GOEPEL E.

Hat die operative Therapie beim Kollumkaazinom noch eine Berechtigung ?

Geburtsh Frauenheilk 19 : 494, 1959.

53 HENRIKSEN E.

Distribution of metastases in Stage I carcinoma of the cervix

Am J Obstet Gynec 80 : 919, 1960.

54 KOTTMEIER H. L.

Experience in malignant tumours in the female pelvis
Flexner Lectures 1951, Vanderbilt University - Baltimore 1952.

55 LANGE P.

Clinical and histological studies on cervical carcinoma
Thèse Copenhague 1960.

56 REUNION DES CHEFS DE CENTRES ANTI-CANCEREUX

Bull Ass Franc Cancer 35 : 130, 1948.

57 WOLFF J. P., ROUQUETTE C. & DANON J.

Valeur de l'extension clinique dans le pronostic du cancer du col
Bull Ass Franc Cancer 50 : 481, 1963.

*FREQUENCE DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE
EN FONCTION DU STADE*

58 BOTELLA LLUSIA J., NOGALEZ ORTIZ F., GIMENEZ TEBAR V.
& ZAMARRIEGO CRESPO J.

Effect of radio-therapy on tumor bearing lymphnodes in carcinoma of the
cervix uteri

Am J Obstet Gynec 84 : 508, 1962.

59 BRUNSCHWIG A. & DANIEL W. W.

The surgical treatment of cancer of the cervix

Am J Obstet Gynec 82 : 60, 1961.

60 CARTER B., PARKER R. T., THOMAS W. L., CREADICK R. N.,
PEETE C., CHERNY W. B. & WILLIAMS J. B.

The follow up of patients with cancer of the cervix treated by radical
hysterectomy and radical lymphadenectomy.

Am J Obstet Gynec 76 : 1094, 1958.

61 CHERRY C. P., GLUCKSMANN A., DEARING R. & WAY S.

Observations on lymph-node involvement in carcinoma of the cervix

J Obstet Gynaec Brit Emp 60 : 368, 1953.

62 CLAIRBORNE H. A., THORNTON W. N. & WILSON L. A.

Pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the uterine cervix

Am J Obstet Gynec 80 : 672, 1960.

- 63 DAO DUC HOAHN, NGU GIU HY, DHAN NGOC DUONG
& CAO XUAN AN
L'envahissement ganglionnaire dans les cancers du col
Bull Ass Franc Cancer 48 : 197, 1961.
- 64 GORTON G.
Post-irradiative prophylactic extraperitoneal lymphadenectomy in cervical carcinoma
Acta Radiol Supplement 100, 1953.
- 65 GRAY M. T., GUSBERG S. B. & GUTTMANN R.
Pelvic lymphnode dissection following radio-therapy
Am J Obstet Gynec 76 : 629, 1958.
- 66 KISTNER R. W. & DUNCAN C. J.
An analysis of one hundred and five radical hysterectomies at the Free Hospital for Women
Surg Gynec Obstet 104 : 737, 1957.
- 67 LANGE P.
Clinical and histological studies on cervical carcinoma
Thèse Copenhagen 1960.
- 68 MAC CALL M. L.
A modern evaluation of the radical vaginal operation for carcinoma of the cervix
Am J Obstet Gynec 85 : 295, 1963.
- 69 MAGARA M.
Chirurgie du cancer du col
Triangle (French) 6 : 17, 1963.
- 70 MEIGS J. V. in LIU W. & MEIGS J. V.
Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy - A review of 473 cases including 244 for primary invasive carcinoma of the cervix
Am J Obstet Gynec 69 : 1, 1955.
- 71 MITANI Y., FUJII J. I., MYAMURA M.,
ISHIZU S. I. & MATSUKADO M.
Lymph-node metastases of carcinoma of the uterine cervix
Am J Obstet Gynec 84 : 515, 1962.
- 72 MORTON D., LAGASSE L., MOORE J. G., JACOBS M.
& AMROMIN G. D.
Pelvic lymphnodectomy following radiation in cervical carcinoma
Am J Obstet Gynec 88 : 932, 1964.

- 73 PARSONS L., CESARE F. & FRIEDEL G.
The evaluation of lymphadenectomy in therapy of cervical cancer
Ann Surg 151 : 961, 1960.
- 74 RAUSCHER H. & SPURNY J.
Ergebnisse der Wertheimscher Radikaloperation ohne und mit obligatorischer
Lymphadenektomie
Geburtsh Frauenheilk 19 : 651, 1959.
- 75 RIVA H. L., ANDERSON P. S., HATHAWAY C. R.,
DES ROSIERS J. L. & STOEHR N. A.
Surgical experience in cancer of the cervix
Am J Obstet Gynec 82 : 64, 1961.
- 76 ROCHET Y., COURTIEU G., COGNAT M., ROCHEFRETTE J.,
MIKAELIAN S. & POLLOSSON E.
Etude de 241 cancers du col traités par l'association radio-chirurgicale
Lyon Chir 60 : 772, 1964.
- 77 RUTLEDGE F. N. & FLETCHER G. H.
Transperitoneal pelvic lymphadenectomy following supravoltage irradiation for
squamous cell carcinoma of the cervix
Am J Obstet Gynec 76 : 321, 1958.
- 78 WELCH J. S., PRATT J. H. & SYMMONDS R. E.
The Wertheim hysterectomy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix -
Thirty years experience at the Mayo Clinic
Am J Obstet Gynec 81 : 978, 1961.

STADE "PARACLINIQUE"

- 79 ALTVATER G. & IMHOLZ G.
Die Ureterstenosen beim Kollumkarzinom. Prognostische Bedeutung und
chirurgische Behandlung
Geburtsh Frauenheilk 20 : 1214, 1960.
- 80 BARTZEN P. J., HOVIS W. F. & ALBRECHT D. J.
Fatal carcinoma of the cervix - A study of 58 autopsies
Am J Obstet Gynec 71 : 143, 1956.
- 81 BOECKLER H. & PRINZ
Veränderungen der oberen Harnwege nach Bestrahlung und Operation des
Kollum karzinoms
Geburtsh Frauenheilk 19 : 858, 1959.

- 82 BURNS B. C., EVERETT H. S. & BRACK C. B.
Value of urologic study in the management of carcinoma of the uterine cervix
Am J Obstet Gynec 80 : 997, 1960.
- 83 DEARING R.
A study of the renal tract in carcinoma of the cervix
J Obstet Gynaec Brit Emp 60 : 165, 1953.
- 84 DIDDLE A. W., O'CONNOR K. A. & JENKINS H. H.
Cervical carcinoma : growth and spread and some adjunctive therapeutic measure
Am J Obstet Gynec 81 : 166, 1961.
- 85 FEARL C. L.
Causes of the death in cancer of the uterine cervix - Study of 96 cases
Am J Obstet Gynec 86 : 672, 1963.
- 86 GEMMEL A.
Some factors in prognosis in carcinoma of the cervix
J Obstet Gynaec Brit Emp 49 : 453, 1942.
- 87 JOMAIN J.
Valeur pronostique des examens urologiques systématiques chez les malades
présentant un cancer du col utérin
Bull Ass Franc Cancer 50 : 507, 1963.
- 88 KUSS R. et LEROUX M.
Uretère et cancer du col utérin
Gynec Obstet 60 : 537, 1961.
- 89 MITANI Y., YUKINARI S., JIMI S. & IWASAKI H.
Carcinomatous infiltration into the uterine body in carcinoma of the uterine
cervix
Am J Obstet Gynec 89 : 984, 1964.
- 90 POCKRANDT H.
Urologische Spätstadien nach der vaginalen Radikaloperation Kollumkarzinoms
Geburtsh Frauenheilk 20 : 722, 1960.
- 91 SEGAL S., SEGAL M., QUEREUX P. & FENZY A.
La rectoscopie dans le cancer du col utérin
Bull Ass Franç Cancer 50 : 513, 1963.
- 92 SOTTO L., GRAHAM J. B. & PICKREN J. W.
Post-mortem findings in cancer of the cervix
Am J Obstet Gynec 80 : 791, 1960.

- 93 TIXIER L. & BONNET P.
Le cancer total de la muqueuse de l'utérus
Lyon Chir 20 : 813, 1923.

STADE OPERATOIRE

- 94 BRUNSCHWIG A. & DANIEL W. W.
The surgical treatment of cancer of the cervix
Am J. Obstet Gynec 82 : 60, 1961.
- 95 DIDDLE A. W., O'CONNOR K. A. & JENKINS H. H.
Cervical carcinoma : growth and spread and some adjunctive therapeutic measure
Am J Obstet Gynec 81 : 166, 1961.
- 96 MAC CALL M. L., KEALY E. L. & THOMPSON J. D.
Conservation of ovarian tissue in the treatment of carcinoma of the cervix
with radical surgery
Am J Obstet Gynec 75 : 590, 1958.
- 97 MEIGS J. V. & LIU W.
Surgical and pathological classification for cancer of cervix; evaluation
of 250 cases
Surg Gynec Obstet 100 : 555, 1955.
- 98 PARENTE J. T., SILBERBLATT W. & STONE M.
Infrequency of metastasis to ovaries in Stage I carcinoma of the cervix
Am J Obstet Gynec 90 : 1362, 1964.

REACTION CLINIQUE AUX RADIATIONS

- 99 BUTTENBERG D. & GUTENSOHN H.
Die Zunahme der Fünfjahresheilung durch die Antibiotikaphylaxe bei der
Radiumtherapie des Carcinoma colli uteri
Geburtsh Frauenheilk 24 : 334, 1964.
- 100 COSTOLOW W. E. & NOLAN J. F.
Factors influencing prognosis in the treatment of carcinoma of the cervix uteri
Am J Obstet Gynec 61 : 549, 1951.
- 101 HENRIKSEN E.
Pyometra associated with malignant lesions of the cervix and the uterus
Am Obstet Gyenc 72 : 884, 1956.

102 RUNGE H. & WIMHOFER M.

Die Bedeutung einiger Nebenfaktoren für die Heilung des Kollumkarzinoms
Deutsch Med Wschr 76 : 501, 1951.

103 WEISHAAR J. & DEMLEITNER H.

Zur Frage der frühzeitigen Feststellbarkeit einer klinischen Strahlen-resistenz
beim Kollumkarzinom und die sich hieraus ergebenden Konsequenzen
Geburtsh Frauenheilk 22 : 360, 1962.

104 ZEITZ H

Früherfassung strahlenresistenter Kollumkarzinomen
Geburtsh Frauenheilk 20 : 40, 1960.

REACTION AUX RADIATIONS

DETERMINEE PAR LES EXAMENS SPECIAUX

105 SYMPOSIUM BY CORRESPONDENCE ON RADIATION CELLS

Acta Cytol (Baltimore) 3 : 347, 1959.

106 DAVIS H. J., JONES H. W. & DICKSON R. J.

The bioassay of host radiosensitivity - An index of radiocurability applied to
cervical cancer
Cancer 13 : 358, 1960.

107 GRAHAM R. M.

The effect of radiations on vaginal cells in carcinoma of the cervix - I
Description of cellular changes - II Pronostic significance
Surg Gynec Obstet 84 : 153 & 166, 1947.

108 GRAHAM R. M.

Cytologic prognosis in cancer of the cervix
Am J Obstet Gynec 79 : 700, 1960.

109 GRAHAM R. M., GRAHAM R. & SCHULZ M.

Cancer of the uterine cervix - Harvard study 1954 through 1956.
Am J Obstet Gynec 89 : 421, 1964.

110 GUSBERG S. B., TOVELL H. M. M., EMERSON R. & ALLINA H.

Radiosensitivity testing of cervical cancer - A preliminary report
Am J Obstet Gynec 68 : 1464, 1954.

111 GUSBERG S. B.

A consideration of the problem of radiosensitivity in cancer of the cervix
Am J Obstet Gynec 72 : 804, 1956.

112 HEROVICI C. & CAO XUAN AN

Signification pronostique des critères cytochimiques dans une série de 117 cancers du col utérin

Bull Ass Franc Cancer 45 : 83, 1958.

113 JONES H. W., GOLBERG B., DAVIS H. J. & BURNS B. C.

Cellular changes in vaginal and buccal smears after radiation : an index of radiocurability of carcinoma of the cervix

Am J Obstet Gynec 78 : 1083, 1959.

114 KOHN G.

The vaginal smear as prognostic aid in carcinoma of the cervix treated according to the individualized Stockholm method.

Acta Radiol 41 : 446, 1954.

115 KRITTER H. & HEROVICI C.

Contribution à l'étude de la radio-sensibilité des tumeurs utérines

(Critères cytochimiques)

Bull Ass Franc Cancer 43 : 513, 1956.

116 LIU W.

Basal cells in vaginal smears of patients with carcinoma of the cervix

Cancer 10 : 522, 1957.

117 MERRIL J. A., WOOD D. A. & ZIPPEN C.

Proc Conf Res Radiother Canc Amer Cancer Soc 113, 1961.

118 MILLER N. F., LUDOVICI P. P., CHRISTIAN R. T. & RILEY G. H.

Irradiation sensitivity of cervix cancer - Response of cultured cervix cancer to irradiation

Am J Obstet Gynec 76 : 1071, 1958.

119 MOORE J. G., CHANG N. H., SCOTT E. & MORTON D. G.

The early assesment of irradiation therapy in cervical cancer

Am J Obstet Gynec 86 : 677, 1963.

120 NIELSEN A. M.

Cytological changes in vaginal smears in radium and roentgen irradiation of uterine carcinoma and their prognostic significance - Preliminary report

Acta Radiol 37 : 479, 1952.

121 ROMIEU C., PAGES A., POURQUIER H., GARY-BOBO J., PUJOL H.
& HERAIL J.

Le test cytologique de Graham dans le pronostic des épithéliomas du col utérin

Bull Ass Franc Cancer 50 : 533, 1963.

122 SHIER C. B.

Prognosis in carcinoma of the cervix as determined by vaginal smear -
A further report

Am J Obstet Gynec 82 : 37, 1961.

123 SMITH C. J., STEPTO R. C., SCHACK C. B. & SCHMITZ H. E.

The evaluation of basal cell in the radiosensitivity studies of carcinoma
of the cervix

Am J Obstet Gynec 73 : 598, 1957.

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

*La plupart des articles cités en référence dans ce chapitre sont énumérés dans la
rubrique "Fréquence de l'envahissement ganglionnaire en fonction du Stade".*

124 AHRENS C. & St TSCHOKE

Lymphknotenbefunde nach Wertheim-Meigscher Operation

Geburtsh Frauenheilk 76 : 321, 1958.

125 BRUNSCHWIG A. & DANIEL W. W.

The surgery of pelvic lymph-node metastases from carcinoma of the cervix

Am J Obstet Gynec 83 : 389, 1962.

126 BRUNTSCH K. H.

Klinische und histologische Untersuchungen zum Lymphknotenproblem beim
Gebärmutterhalzkrebs

Z Geburtsh Gynaec 139 : 145, 1953.

127 DARGENT M., CHASSARD J. L. & DARGENT D.

La lymphographie ilio-pelvienne au lipiodol ultrafluide par voie pédiéeuse dans
le cancer du col utérin - A propos de 33 dossiers avec confrontation anatomo-
radiologique.

Ann Chir 17 : 1101, 1963.

FACTEURS "D'ENVIRONNEMENT"

128 AYRE J. E.

Cervical cancer as disordered response to inflammation in the presence of
oestrogen excess and nutritional deficiency

Am J Obstet Gynec 35 : 130, 1948.

- 129 BUSSE O. & SOERGEL W.
Bericht über 800 malignen Erkrankungen des Weiblichen Genitales der Jahre 1947-1952
Geburtsh Frauenheilk 19 : 201, 1959.
- 130 CHRISTOPHERSON W. M. & PARKER J. E.
A study of the relative frequency of carcinoma of the cervix in the negro
Cancer 13 : 711, 1960.
- 131 HUBER A.
Uteruskarzinom und Zirkumzision
Wien Med Wschr 110 : 571, 1960.
- 132 JONES E. G., MAC DONALD I. & BRESLOW L.
A study of epidemiological factors in carcinoma of the uterine cervix
Am J Obstet Gynec 76 : 1, 1958.
- 133 LINDELL A.
Carcinoma of the uterine cervix - Incidence and influence of age - A statistical study
Acta Radiol Supplement 92, 1952.
- 134 LIU W.
Basal cells in vaginal smears of patients with carcinoma of the cervix
Cancer 10 : 522, 1957.
- 135 ROSENKRANZ K.
Genitalkarzinom und Diabetes
Z Geburtsh Gynaec 139 : 145, 1953.
- 136 ROTKIN I. D.
Studies on the inheritance of cancer of the human uterine cervix
Cancer 14 : 179, 1961.
- 137 ROTKIN I. D. & KING R. W.
Environmental variables related to cervical cancer
Am J Obstet Gynec 83 : 720, 1962.
- 138 SOMMERS S. L. & THAYER C. L.
Host factors in carcinoma of the uterine cervix
Am J Obstet Gynec 78 : 586, 1959.
- 139 WOLFF J. P.
Les éléments du pronostic dans le cancer du col de l'utérus - Etude de 196 cas de cancer à évolution rapide
Thèse Paris 1953.

- 140 ZEITZ H. & BUTTENBERG D.
Genitalkarzinom und Diabetes mellitus
Z Gynaek 77 : 1540, 1955.

FACTEURS OBSTETRIC AUX

- 141 BENTHE
Karzinom und Schwangerschaft an der Universitäts Frauen Klinik Jena während
der Jahre 1936-1959 unter besonderer Berücksichtigung des Kollumkarzinoms
Z Gynaek 84 : 1323, 1962.
- 142 BICKENBACH W. & SOOST H. J.
Das Kollumkarzinom in der Schwangerschaft - Neue Gesichtspunkte zur
Therapie
Geburtsh Frauenheilk 20 : 313, 1960.
- 143 GUSTAFSSON D. C. & KOTTMEIER H. L.
Carcinoma of the cervix associated with pregnancy
Acta Obstet Gynec Scand 41 : 1, 1962.
- 144 HOLZAEPFEL J. H. & EZELL H. E.
An evaluation of carcinoma of the cervix associated with pregnancy
Am J Obstet Gynec 76 : 292, 1958.
- 145 HUBER H. & BESSERER G.
Über Genitalkarzinom und Schwangerschaft
Z Geburtsh Gynaec 136 : 259, 1952.
- 146 KINCH RAM
Factors affecting the prognosis of cancer of the cervix in pregnancy
Am J Obstet Gynec 82 : 45, 1961.
- 147 RUNGE H. & ZEITZ H.
Gestationsvorgänge und Carcinoma colli uteri
Geburtsh Frauenheilk 15 : 877, 1955.
- 148 WALDORF G. H. & PALMER J. P.
Carcinoma of the cervix associated with pregnancy
Am J Obstet Gynec 86 : 202, 1963.

FACTEURS CLINIQUES

- 149 BERGSJO P. & KOLSTAD P.
Pain as a prognostic symptom in cancer of the cervix
Acta Obstet Gynec Scand Supplement 6 : 32, 1963.

150 MALIPHANT R. G.

Variations in the malignancy of cancers of the uterine cervix

J Obstet Gynaec Brit Emp 67 : 420, 1960.

151 ROBERT H. & VAYRE P.

Les cancers du col utérin à début cliniquement douloureux - Contribution à l'étude des lymphangites cancéreuses péri-vasculaires

Presse Med 68 : 587, 1960.

152 TODD O. E.

Pathways and relief of pain in advanced carcinoma of cervix uteri

Lancet 2 : 555, 1937.

153 ZERNE S. R. M., MORRIS J. Mc L. & CHANG C.

The signifiacnce of pain in cervical cancer and its treatment by interstitial infiltration with colloidal radiogold

Am J Obstet Gynec 84 : 992, 1962.

VALEUR DE CERTAINS EXAMENS PARACLINIQUES

154 ALVAREZ de R. R., MADENWALD M. & NAMKUNG P.

Serum protein fractionation in gynecologic malignancy

Am J Obstet Gynec 84 : 1177, 1962.

155 BRAUTIGAM H. & SCHREIYER C.

Sublimat-flockungsreaktion beim Kollumkarzinom

Z Gynaek 76 : 1775, 1954.

156 CARRIGA R. & GHOSSEIN N. A.

The ABO blood groups and their relation to the radiation response in carcinoma of the cervix

Cancer 16 : 170, 1963.

157 CHIEN TIEN HSU & CHUNG CHUAN CHANG

Serum protein alterations in gynecologic diseases with special reference to cancer of the uterine cervix

Am J Obstet Gynec 82 : 88, 1961.

158 LAU H. & STORK M.

Beziehungen zwischen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Diagnose und Prognose des Kollumkarzinoms

Geburtsh Frauenheilk 21 : 383, 1961.

159 LAU H. & BAUMBUSCH H.

Beeinflussen Alter und Anämie die Aussagekraft der Blutkörperchensenkungs-
geschwindigkeit beim Kollumkarzinom ?

Geburtsh Frauenheilk 21 : 389, 1961.

160 LAU H. & BERGMANN A.

Beziehungen zwischen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und
Lymphknotenbefund beim operablen Kollumkarzinom

Geburtsh Frauenheilk 21 : 1049, 1961.

161 MITRA S.

Mitra operation for cancer of the cervix

Charles Thomas Editor - Springfield Illinois 1960.

162 MITRA S., MONDAL S. & BASU A.

The study of ABO bloodgroups in cancer of the female geninal organs and
cancer of the breast

Cancer 15 : 39, 1962.

163 RAURAMO L.

Über das Funktionvermögen der Nebennierenrinde bei
Kollumkarzinompatientinnen

Geburtsh Frauenheilk 18 : 544, 1958.

164 SCHMOLLING H.

Cholesterinstoffwechsel beim weiblichen Genitalkarzinom

Geburtsh Frauenheilk 14 : 382, 1954.

ASPECT MACROSCOPIQUE

165 BORELL U.

The prognostic importance of the gross morphology of carcinoma of the uterine
cervix

Acta Radiol 39 : 141, 1953.

166 WEISHAAR J. & WOLFEL C.

Zur Frage eines Zusammenhanges der Prognose und Art des Wachstums
(endo oder exo-phytisch)

Strahlentherapie 113 : 522, 1960.

COLS RESTANTS

167 BAUD J.

Les résultats de la radio-thérapie (curie et roentgen-thérapie) de 124 cas d'épithélioma sur col restant traités dans les services de la fondation Curie de 1919 à 1944 inclus

Bull Ass Franc Cancer 39 : 100, 1952.

168 CREADICK R. N.

Carcinoma of the cervical stump

Am J Obstet Gynec 75 : 565, 1958.

169 DARGENT M. & MOLLARD P.

Les problèmes posés par le cancer sur moignon cervical après hystérectomie subtotale

Mem Acad Chir (Paris) 86 : 156, 1960.

170 DECKER D. G., HUNT A. B., FRICKE R. E. & NELSON G. A.

Carcinoma of the cervical stump

Am J Obstet Gynec 73 : 974, 1957.

171 DODDS J. R. & LATOUR J. P.

Carcinoma of the cervical stump

Am J Obstet Gynec 69 : 252, 1955.

172 HAHN G. A.

Carcinoma of the cervical stump with special reference to the causes of delay in therapy

Am J Obstet Gynec 71 : 413, 1956.

173 KRAUSSOLD E.

Die Häufigkeit der Stumpfkarcinome und die Ergebnisse ihrer Behandlung in der Zeit von 1938 bis 1950 an der Universitäts Frauen Klinik Berlin

Z Gynaek 79 : 497, 1957.

174 WOLTER F.

Über das Problem des Stumpfkarcinoms

Z Gynaek 80 : 1237, 1958.

ADENOCARCINOMES

175 DARGENT M. & BONNIOT R.

Les adénocarcinomes du col utérin - Arguments pour le choix des indications thérapeutiques.

Lyon Chir 41 : 180, 1946.

176 KOTTMEIER H. L.

Place of radiation-therapy and of surgery in treatment of uterine cancer
J Obstet Gynaec Brit Em 62 : 737, 1955.

177 MARCUS S. L. & MARCUS C.

Primary adenocarcinoma of the cervix uteri
Am J Obstet Gynec 86 : 384, 1963.

178 MURRAY A. & GOSLING J. R.

Gland cell carcinoma (adenocarcinoma) of the uterine cervix
Am J Obstet Gynec 83 : 729, 1962.

179 WADDELL K. E., DECKER D. G. & WELCH J. S.

Adenocarcinoma of the uterine cervix
Am J Obstet Gynec 83 : 1184, 1962.

CRITERES HISTOLOGIQUES DU PRONOSTIC

180 BRODERS A.

Epithelioma of genito-urinary organs
Ann Surg 75 : 574, 1922.

181 de BRUX J. & DUPRE-FROMENT J.

Eléments histologiques de pronostic des cancers épidermoïdes invasifs du col utérin
Press Med 72 : 1187, 1964.

182 CHERRY C. P. & FRASER W. D.

The influence of focal size on local radiocurability of tumors of the uterine cervix
Cancer 13 : 951, 1960.

183 DENOIX P. & HEROVICI C.

Relation entre un aspect histologique particulier : la «cloture» et l'existence ou non d'un envahissement des ganglions pelviens - Etude de 100 cas de cancers du col utérin au Stade I
Mem Acad Chir (Paris) 88 : 590, 1962.

184 HEROVICI C.

Relation entre les réactions conjonctives péri-tumorales et la survie - (A propos de 126 cancers du col utérin tous stades réunis suivis 8 ans) - Proposition d'une classification histo-pronostique des cancers cervico-utérins.
Bull Ass Franc Cancer 49 : 286, 1962.

185 HEROVICI C.

Etude de la réaction du tissu conjonctif dans les tumeurs malignes du col utérin
Bull Ass Franc Cancer 50 : 519, 1963.

186 IMAI T.

Growth patterns in human carcinoma - Their classification and relation to prognosis

Obstet Gynec 16 : 296, 1960.

187 LAX H.

Die Prognose der Kollumkarzinome auf Grund histologischer Beurteilung
Z Gynaek 72 : 284, 1950.

188 LINELL F. & MANSSON B.

The prognostic value of histologic grading of carcinoma of the cervix uteri
A study of 388 cases treated with Radium & Roentgen-therapie.

Acta Radiol 38 : 219, 1952.

189 LINELL F. & MANSSON B.

The prognostic value of eosinophilic leucocytes in the stroma of carcinoma of the cervix uteri

Acta Radiol 41 : 453, 1954.

190 MARTZLOFF K. H.

Carcinoma of the cervix uteri ; pathological and clinical study with particular references of relative malignancy of neoplastic process as indicated by predominant type of cancer cell

Bull Hopkins Hosp 34 : 141, 1923.

191 MAYR E.

Zur Prognose des Kollumkarzinoms auf Grund histologisches Bildes
Strahlentherapie 92 : 67, 1963.

192 SCHOTTLAENDER J. & KERMAUNER F.

Zur Kenntnis des Uterus-Karzinoms

Krager Verlag - Berlin 1912.

193 STUPER P.

Über Beziehungen zwischen histologischer Struktur und Heilung des Kollumkarzinoms - 3^e Mitteilung : Untersuchungen über das Karzinomstroma

Strahlentherapie 92 : 237, 1963.

194 WEISHAAR J. & SCHINNER H.

Untersuchungen über Zusammenhangsfragen zwischen histologischem Typ des Kollumkarzinoms und verschiedenen Faktoren sowie Prognose und Therapie
Strahlentherapie 113 : 242, 1960.

CRITERES CYTOLOGIQUES DU PRONOSTIC

195 ATKIN N. B.

Nuclear size in carcinoma of the cervix : its relation to DNA content and to prognosis

Cancer 17 : 1391, 1964

196 GRAHAM R. M. & HUSE L. W.

The cytologic grading of squamous carcinoma of the cervix

Am J Obstet Gynec 71 : 1307, 1956.

197 GRAHAM R. M. & GRAHAM J. B.

Factors in prognosis of cancer of the uterine cervix : desquamation of malignant cells

Cancer 13 : 15, 1960.

COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

198 BOECKLER H.

Über postoperativen Veränderungen der oberen Harnwege nach der Wertheimschen Radikaloperation

Geburtsh Frauenheilk 21 : 887, 1961.

199 DARGENT M.

Le traitement chirurgical des complications rectales des irradiations du petit bassin pour cancer utérin

Arch Mal App Dig 52 : 33, 1963.

200 DARGENT M., PAPILLON J., MONTBARBON J. F. & COSTAZ G.

Etude systématique de l'urographie pré et post-opératoire chez les malades traitées par l'association radium-chirurgie pour cancer du col de l'utérus au stade de début.

Lyon Chir 52 : 711, 1956.

201 DARGENT M., COLON J. & MOTAMEDI C.

Valeur pronostique des anomalies de l'urographie intra-veineuse dans le cancer du col utérin traité par association radio-chirurgicale

Ann Radiol 8 : 445, 1965.

202 HOHENFELLNER R. & JANISCH J.

Komplikationen am uropoetischen System nach Wertheimscher Radikaloperation

Geburtsh Frauenheilk 23 : 267, 1963.

203 KÖTTMEIER H. L.

Complications following radiation therapy in carcinoma of the cervix and their treatment.

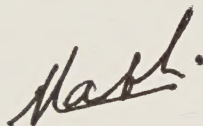
Am J Obstet Gynec 88 : 854, 1964.

204 ZORN W.

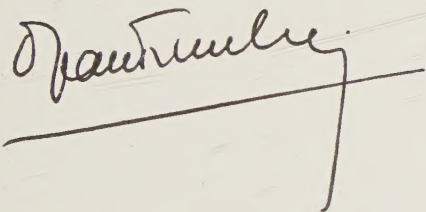
Differential diagnose und Therapie der Blasenentleerrungsstörungen nach Wertheimscher Radikaloperation

Geburtsh Frauenheilk 17 : 180, 1957.

Le Président de la Thèse :

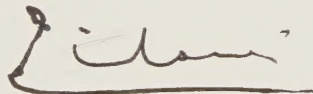
A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'H. L.' with a stylized flourish.

VU, le Doyen

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'D. L.' with a long horizontal line extending from the end.

VU et permis d'imprimer
LYON le 25 MAI 1966

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'L. L.' with a long horizontal line extending from the end.

